

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002 年 10 月 10 日 (10.10.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/078673 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 9/14, 47/02, 47/12, 47/24,
47/34, 47/36, 47/38, 47/42, 31/38, 31/382, 31/4162

(HOSHINO, Tetsuo) [JP/JP]; 〒563-0104 大阪府 豊能
郡 豊能町新光風台 5 丁目 1 3 番 6 号 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/03049

(74) 代理人: 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒
540-0001 大阪府 大阪市 中央区 城見 1 丁目 3 番 7 号
IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2002 年 3 月 28 日 (28.03.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-095914 2001 年 3 月 29 日 (29.03.2001) JP

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品
工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府 大阪市 中央区 道修
町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 柳井 薫雄
(YANAI, Shigeo) [JP/JP]; 〒670-0943 兵庫県 姫路
市 市之郷町 2 丁目 2 6 番 Hyogo (JP). 斎藤 和宏
(SAITO, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒662-0828 兵庫県 西
宮市 門戸西町 3 番 1 8 号 Hyogo (JP). 星野 哲夫

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR PRODUCING FINE GRANULATE DRUG

(54) 発明の名称: 微粒薬物の製造法

(57) Abstract: A process for producing a water-insoluble or hardly water-soluble drug in the form of fine granules, which can be orally administered or injected, comprising quickly mixing an aqueous solvent with an aqueous solvent-miscible organic solvent solution containing a water-insoluble or hardly water-soluble drug having been improved in the wettability in at least one of the solvents.

(57) 要約:

少なくとも一方の溶媒に濡れ性改善剤が溶解した、水不溶性または水難溶性薬物を含む水性溶媒混和性の有機溶媒溶液と水性溶媒とを急速混合することによって、経口投与可能な、または注射可能な、微粒の水不溶性または水難溶性薬物を製造する方法を提供する。

WO 02/078673 A1

明 細 書

微粒薬物の製造法

技術分野

- 5 本発明は、微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造法等に関する。

背景技術

- 水不溶性ないし水難溶性薬物を注射剤として処方する方法としては、可溶化して溶液にする方法があり、例えば非生理学的 pH を用いてイオン化する方法、非水性溶剤を用いる方法、界面活性剤を用いる方法、シクロデキストリンなどのような水溶性包接化合物と複合体にする方法などがある。また、他の方法としては、
10 エマルジョン、リポソーム、ナノカプセル、マイクロカプセル、ナノクリスタル、マイクロクリスタルとする方法がある。

- エマルジョン製剤は、薬物を溶解させた油滴を水中に分散させる方法で得られ、
15 親油性の薬物には有効である。該油は、常温で液状で、体内で代謝され、生体組織を刺激しないものが用いられる。安定なエマルジョンを得るために、さらに界面活性剤が用いられる。該界面活性剤としては一般に HLB 値が 8 ～ 18 程度のものが用いられる。

- リポソームはリン脂質二分子膜からなる小胞体で、疎水的な脂質二分子膜内部
20 に難溶性薬物を取り込むことが出来る。

- マイクロカプセル製剤およびナノカプセル製剤は、基剤に薬物を封入させ、通針可能な微粒子形態としたもので、水性懸濁液にすることが出来る。ここでいう基剤とは生体内適合性かつ生体内分解性の高分子を指す。具体的には、ポリ乳酸 (PLA) または乳酸-グリコール酸共重合体 (PLGA) などが挙げられる。

- 25 ナノクリスタルおよびマイクロクリスタルは、薬物を微粒子化したもので、薬物の溶解速度を高めることができる。

発明の開示

発明の目的

経口投与可能な、または注射可能な、微粒の水不溶性または水難溶性薬物、および該薬物の簡便な製造法を提供する。

発明の概要

5 本発明者らは、上記課題を解決するために、水不溶性または水難溶性薬物の微粒化方法として晶析法に着目して鋭意研究を行ったところ、水不溶性または水難溶性薬物単独あるいは濡れ性改善剤と共に、水性溶媒と混和し得る有機溶媒に溶解し、水性溶媒あるいは濡れ性改善剤を含有する水性溶媒と混和して薬物の微粒子を析出させ、水不溶性または水難溶性薬物の微粒子を調製できることを見出し、
10 さらに、こうして製造された微粒の水不溶性または水難溶性薬物は、安定性に優れ、分散媒への分散性が優れることを見出した。これらの知見に基づいて更に研究した結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

15 (1) 水不溶性または水難溶性薬物を含有する水性溶媒混和性の有機溶媒溶液と水性溶媒とを用いて微粒の水不溶性または水難溶性薬物を製造する方法において、少なくとも一方の溶媒に濡れ性改善剤を溶解させることを特徴とする、微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造法、

20 (2) 少なくとも一方の溶媒に濡れ性改善剤が溶解した、水不溶性または水難溶性薬物を含有する水性溶媒混和性の有機溶媒溶液と水性溶媒とを急速混合することを特徴とする、上記(1)記載の微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造法、

 (3) 濡れ性改善剤が、糖または糖誘導体、リン脂質、界面活性剤、両親媒性高分子重合体、蛋白質および無機塩類から選ばれる1種または2種以上である上記(1)記載の製造法、

25 (4) 濡れ性改善剤が、糖または糖誘導体である上記(1)記載の製造法、

 (5) 糖または糖誘導体が溶解した水性溶媒を用いる上記(1)記載の製造法、

 (6) 糖または糖誘導体が、カルボキシメチルセルロースまたはその塩である上記(5)記載の製造法、

 (7) リン脂質が溶解した水性溶媒混和性の有機溶媒溶液を用いる上記(1)

記載の製造法、

(8) リン脂質が、ジステアロイルフォスファチジルコリンである上記(7)

記載の製造法、

5 (9) 濡れ性改善剤が、酸化エチレンと酸化プロピレンのブロック・コポリマーである上記(1)記載の製造法、

(10) 濡れ性改善剤が、水性溶媒に対して、約0.0001重量%ないし約20重量%溶解した上記(1)記載の製造法、

(11) 水不溶性または水難溶性薬物100重量部に対して、有機溶媒中の濡れ性改善剤を約0.01ないし約1000重量部用いる上記(1)記載の製造法、

10 (12) 水不溶性または水難溶性薬物100重量部に対して、濡れ性改善剤を約0.01ないし約10000重量部用いる上記(1)記載の製造法、

(13) 有機溶媒が、酢酸である上記(1)記載の製造法、

(14) 水性溶媒が、水である上記(1)記載の製造法、

15 (15) 水不溶性または水難溶性薬物の20℃の水に対する溶解度が、約0ないし約1mg/mLである上記(1)記載の製造法、

(16) 薬物が、骨・軟骨・関節疾患予防・治療剤である上記(1)記載の製造法、

(17) 薬物が、ベンゾチオピランまたはベンゾチエピン誘導体である上記(1)記載の製造法、

20 (18) 薬物が、チエノインダゾール誘導体である上記(1)記載の製造法、

(19) 薬物が、抗アンドロゲン剤である上記(1)記載の製造法、

(20) 抗アンドロゲン剤が、オキシメンドロン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、カプロン酸ゲストノロン、酢酸オサプロン、フルタミドまたはビカルタミドである上記(19)記載の製造法、

25 (21) 水性溶媒の体積が、有機溶媒溶液の体積の約1ないし約1000倍である上記(1)記載の製造法、

(22) 上記(1)記載の製造法で得られた微粒の水不溶性または水難溶性薬物、

(23) 上記(22)記載の水不溶性または水難溶性薬物を分散させてなる懸

濁液、

(24) 糖または糖誘導体で分散させてなる上記(23)記載の懸濁液、

(25) 糖または糖誘導体が、カルボキシメチルセルロースまたはその塩である上記(24)記載の懸濁液、

5 (26) 界面活性剤で分散させてなる上記(23)記載の懸濁液、

(27) 界面活性剤がポリオキシソルビタンモノオレエートである上記(26)記載の懸濁液、

(28) 平均粒子径が約0.1ないし約150 μ mである上記(22)記載の水不溶性または水難溶性薬物、

10 (29) 注射用である上記(22)記載の水不溶性または水難溶性薬物、

(30) 非血管内への注射用である上記(22)記載の水不溶性または水難溶性薬物、

(31) 経口投与用である上記(23)記載の水不溶性または水難溶性薬物、

15 (32) 薬物100重量部に対して約0.001ないし10重量部の濡れ性改善剤が含有または／および付着した、分散性が改善された微粒の水不溶性または水難溶性薬物、

(33) 濡れ性改善剤がカルボキシメチルセルロースまたはその塩である上記(32)記載の薬物、および

(34) 上記(32)記載の薬物を分散させてなる懸濁液に関する。

20

図面の簡単な説明

25 図1は、試験例1ないし3で得られた、ラット血漿中における参考例4で得られた化合物の濃度推移の測定結果を示すグラフである。—■—は実施例1と同様の方法で得られた懸濁液投与後の血漿中濃度推移を、—△—は実施例31と同様の方法で得られた懸濁液投与後の血漿中濃度推移を、—□—は実施例38と同様の方法で得られた懸濁液投与後の血漿中化合物濃度推移を示す。

図2は、試験例4ないし6で得られた、参考例4で得られた化合物の*in vitro*溶出試験結果を示すグラフである。—▲—は実施例67と同様の方法で得られた懸濁液の溶出曲線を、—●—は実施例71と同様の方法で得られた懸濁

液の溶出曲線を、—○—は実施例72と同様の方法で得られた懸濁液の薬物溶出曲線をそれぞれ示す。

発明の詳細な説明

- 5 本発明で用いられる水不溶性または水難溶性薬物とは、20℃の水に対する溶解度が、好ましくは約0～約1mg/mL、さらに好ましくは約0～約0.1mg/mLの薬物が挙げられるが、その種類は限定されない。

また、水溶性薬物は、その水溶液が生理学的pHにおいて荷電している場合には、pHを変化させて分子型にする方法；脂溶性の化学構造を有する対イオンと複合化する方法；または薬物の構造の中で薬理活性に寄与しない部位に疎水基を化学修飾する方法等の自体公知の方法を用いて、水不溶性または水難溶性薬物
10 に変換することにより、本発明の製造法を適用することができる。水溶性薬物を水不溶性または水難溶性薬物に変換することにより、薬物の徐放化が期待される。

本発明で用いられる水不溶性または水難溶性薬物は、水不溶性または水難溶性
15 であるが、体液（例、滑液、皮下あるいは筋肉内の組織間液等）に溶解性のものが好ましい。具体的には、投与部位（例えば、関節内）における体液に対する溶解度が、20℃の水に対する溶解度の、好ましくは約1.5倍以上、より好ましくは約10ないし約100倍、さらに好ましくは1000ないし約10万倍の薬物が好ましい。

20 本発明で用いられる薬物の種類としては、例えば、抗腫瘍剤、抗生物質、抗炎症剤、鎮痛剤、骨・軟骨・関節疾患予防・治療剤、抗高脂血症剤、抗菌剤、鎮静剤、精神安定剤、抗てんかん剤、抗うつ剤、消化器系疾患治療剤、アレルギー性疾患治療剤、高血圧治療剤、動脈硬化治療剤、糖尿病治療剤、ホルモン剤、脂溶性ビタミン剤および抗アンドロゲン剤などが挙げられる。

25 抗腫瘍剤としては、例えば、HER2阻害剤（WO 01/77107等に記載の複素環化合物等）、タキソール、塩酸ドキシソルビシン等のアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤、メソトレキセート、エトポシド、5-フルオロウラシル、ミトキサントロン、メスナ、ジメスナ、アミノグルテチミド、タモキシフェン、アクロライン、シスプラチン、カルボプラチン、シクロフォスファミド、ロムスチ

ン (CCNU)、カルムスチン (BCNU) 等もしくはこれらの誘導体があげられる。

抗生物質としては、例えば、アミカシン、ディベカシン、ゲンタマイシン、もしくはそれらの誘導体等のアミノグリコシド系抗生物質等が挙げられる。

- 5 抗炎症物質としては、例えば、アスピリン等のサリチル酸系抗炎症薬、アミノピリン等のピラゾロン系抗炎症薬、フェナセチン、アセトアミノフェノン、等のアニリン系抗炎症薬、フェニルブタゾン、ケトフェニルブタゾン等のピラゾリジンジオン系抗炎症薬、メフェナム酸等のアントラニル酸系抗炎症薬、インドミタシン等の酢酸系抗炎症薬、ブコローム等のトリオキソピリミジン系抗炎症薬、ベンジダミン、メピリゾール、チアラミド、チノリジン等の塩基性抗炎症薬、消炎酵素剤、非ステロイド系抗炎症薬等が挙げられる。
- 10

鎮痛剤としては、キシロカイン、ペンタゾシン、アスピリン等が挙げられる。

- 骨・軟骨疾患予防・治療剤としては、例えば、プロスタグランジンA₁誘導体、ビタミンD誘導体、ビタミンK₂誘導体、エイコサペンタエン酸誘導体、ベンジ
15 ルホスホン酸、ビスホスホン酸誘導体、性ホルモン誘導体、フェノールスルフォフタレイン誘導体、ベンゾチオピランまたはベンゾチエピン誘導体、チエノインダゾール誘導体、メナテトレノン誘導体、ヘリオキサンチン誘導体などの非ペプチド性骨形成促進作用物質、難溶性のペプチド性骨形成促進物質等が挙げられる。

- また関節疾患治療剤としては、例えば、p38MAPキナーゼ阻害剤 (WO
20 00/64894等に記載のチアゾール系化合物等)、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤 (MMP I) や、プレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、デキサメタメタゾン、ベタメタゾン等の抗炎症ステロイド剤、インドメタシン、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、イブプロフェン、ピロキシカム、スリンダク等の非ステロイド性消炎鎮痛剤が挙げられる。

- 25 抗高脂血症剤としては、例えば、クリノフィブラート、クロフィブラート、コレステラミン、ソイステロール、ニコチン酸トコフェロール、ニコモール、ニセリトロール、プロブコール、エラスターゼ等が挙げられる。

精神安定剤としては、例えば、ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゾラム等のベンゾジアゼピン類が挙げられる。

抗てんかん剤としては、例えば、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、プリミドン等が挙げられる。

抗うつ剤としては、例えば、イミプラニン、ノキシプチリン、フェネルジン等が挙げられる。

- 5 消化器系疾患治療剤としては、例えば、メトクロプラミド、ファモチジン、オメプラゾール、スルピリド、トレピプトン等が挙げられる。

アレルギー性疾患治療剤としては、例えば、フマル酸クレマスチン、塩酸シプロヘプタジン、ジフェンヒドラミン、メトジラミン、クレミゾール、メトキシフェナミン等が挙げられる。

- 10 高血圧治療剤としては、塩酸ニカルジピン等のカルシウム拮抗薬、塩酸デラブリル、カプトプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬、塩酸プラゾシン等のアルファ1-受容体遮断薬、レセルピン類等が挙げられる。

動脈硬化治療剤としては、脱泡沫化薬、コレステロールエステル転送蛋白阻害剤等が挙げられる。

- 15 糖尿病治療剤としては、例えば、グリミジン、グリブジド、グリベンクラミド、ブフォルミン、メトフォルミン等が挙げられる。

ホルモン剤としては、主として、ステロイドホルモン類、例えば、デキサメタゾン、ベタメタゾン、プレドニゾン、ヒドロコルチゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド、ヘキセストロール、

- 20 メチマゾール、エストリオール等が挙げられる。

脂溶性ビタミン剤としては、例えば、ビタミンA類、ビタミンD類、ビタミンE類、ビタミンK類、葉酸（ビタミンM類）等が、また各種の誘導体が挙げられる。

- 25 抗アンドロゲン剤としては、オキシメンドロン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、カプロン酸ゲストノロン、酢酸オサプロン、フルタミドおよびビカルタミドなどが挙げられる。

本発明で用いられる水不溶性または水難溶性薬物としては、好ましくは、チオフェン誘導体（例えば、チエノインダゾール誘導体など）、ベンゾチオピランまたはベンゾチエピン誘導体が挙げられる。

上記チオフェン誘導体としては、縮合ベンゾチオフェン誘導体を基本骨格とする化合物が、次の文献等に記載されている。

5 メイブリッジ (Maybridge) 社 (Trevillet, Tintagel, North Cornwall, PL34 0HW, 英国) から頒布されている同社の製品カタログ (第241巻、1991年10月出版) を基に、4,5-ジヒドロ-8- (メチルチオ) イソキサゾロ [5,4-d] ベンゾ [c] チオフェン-6-カルボキサミド [4,5-dihydro-8-(methylthio)isoxazolo[5,4-d]benzo[c]thienophene-6-carboxamide] を入手することができる。

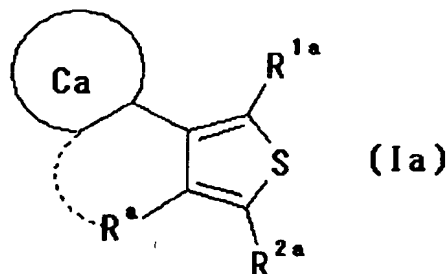
10 特開平8-245386号公報には、4,5-ジヒドロ-8- (メチルチオ) イソキサゾロ [5,4-d] ベンゾ [c] チオフェン-6-カルボキサミド [4,5-dihydro-8-(methylthio)isoxazolo[5,4-d]benzo[c]thienophene-6-carboxamide] に代表される化合物を含有してなる細胞分化誘導因子作用増強剤が記載されている。

15 特開平10-130271 (WO98/09958号公報) には、細胞分化誘導因子作用増強作用および抗マトリックスメタロプロテアーゼ作用を有し、骨粗鬆症、骨折、変形性関節症、慢性関節リウマチなどの骨疾患、動脈硬化症、癌転移および神経変性に基づく疾患の予防治療に有用な縮合チオフェン化合物が記載されている。

20 さらに、GB-A-2336589号公開公報、WO99/6425号公報およびリービヒ アナレーン (Liebigs Ann.) 1996年239-245頁に縮合チオフェン誘導体が記載されている。

本発明で用いられるチオフェン誘導体として好ましくは、例えば、特開2000-309591号公報、特開2000-239280号公報等に記載の化合物またはその塩、および式 (Ia) :

[化1]



〔式中、 R^{1a} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基を示し、 R^{2a} はシアノ基、ホルミル基、チオホルミル基または式： $-Z^{1a}-Z^{2a}$ （式中、 Z^{1a} は、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を示し、 Z^{2a} は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基またはアミノ基を示す。）で表される基を示し、環Caは置換されていてもよい5～7員環を示し、 R^a は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基またはそれぞれ置換されていてもよいアミノ基、アシル基、炭化水素残基もしくは複素環基を示し、 R^a はチオフェン環および環Caの環構成原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩が挙げられる。

R^{1a} は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基を示す。

R^{1a} における、置換されていてもよい炭化水素残基における炭化水素残基の例としては、それぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素残基、脂環族炭化水素残基、脂環族－脂肪族炭化水素残基、芳香族炭化水素残基又は芳香族－脂肪族炭化水素残基（アラルキル基）などが挙げられる。

該脂肪族炭化水素残基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘ

ブチル、オクチルなどの炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基（例、アルキル基）、例えばビニル、アリル (allyl)、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、1-ヘプテニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、2,4-ヘキサジイニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどの炭素数2～8の不飽和脂肪族炭化水素残基（例、アルケニル基、アルキニル基、アルカジエニル基、アルカジイニル基など）が挙げられる。

該脂環族炭化水素残基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの炭素数3～7の飽和脂環族炭化水素残基（例、シクロアルキル基など）、1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなどの炭素数3～7の不飽和脂環族炭化水素残基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基など）、1-インデニル、2-インデニル、1-インダニル、2-インダニル、1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-2-ナフチル、1,2-ジヒドロ-1-ナフチル、1,2-ジヒドロ-2-ナフチル、1,4-ジヒドロ-1-ナフチル、1,4-ジヒドロ-2-ナフチル、3,4-ジヒドロ-1-ナフチル、3,4-ジヒドロ-2-ナフチルなどの部分飽和縮合2環式炭化水素残基〔好ましくは、 C_{9-10} 部分飽和縮合2環式炭化水素残基など（5～6員の非芳香族環状炭化水素基にベンゼン環が結合したものも含む）〕などが挙げられる。

該脂環族－脂肪族炭化水素残基としては、上記脂環族炭化水素残基と脂肪族炭化水素残基が結合したもの、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、2－シクロペンテニルメチル、3－シクロペンテニルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、2－シクロヘキセニルメチル、3－シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチル、2－(3,4－ジヒドロ－2－ナフチル)エチル、2－(1,2,3,4－テトラヒドロ－2－ナフチル)エチル、2－(3,4－ジヒドロ－2－ナフチル)エテニルなどの炭素数4～14のもの(例、 C_{3-7} シクロアルキル－ C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルケニル－ C_{1-4} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル－ C_{2-4} アルケニル基、 C_{3-7} シクロアルケニル－ C_{2-4} アルケニル基、 C_{9-10} 部分飽和縮合2環式炭化水素－ C_{1-4} アルキル基、 C_{9-10} 部分飽和縮合2環式炭化水素－ C_{2-4} アルケニル基など)が挙げられる。

該芳香族炭化水素残基としては、例えばフェニル、 α －ナフチル、 β －ナフチル、4－インデニル、5－インデニル、4－インダニル、5－インダニル、5,6,7,8－テトラヒドロ－1－ナフチル、5,6,7,8－テトラヒドロ－2－ナフチル、5,6－ジヒドロ－1－ナフチル、5,6－ジヒドロ－2－ナフチル、5,6－ジヒドロ－3－ナフチル、5,6－ジヒドロ－4－ナフチルなどの炭素数6～10のアリール基(フェニル基に5～6員の非芳香族炭化水素環が縮合したものも含む。)などが挙げられる。

該芳香族－脂肪族炭化水素残基としては、例えばベンジル、フェネチル、1－フェニルエチル、1－フェニルプロピル、2－フェニルプロピル、3－フェニルプロピルなどのフェニル－ C_{1-4} アルキル基、例えば α －ナフチルメチル、 α －ナフチルエチル、 β －ナフチルメチル、 β －ナフチルエチルなどのナフチル－ C_{1-4} アルキル基などの炭素数7～14のアラルキル基(C_{6-10} アリール－ C_{1-4} アルキル基)、例えばスチリル、シンナミルなどのフェニル－ C_{2-4} アルケニル基などの C_{6-10} アリール－ C_{2-4} アルケニル基などが挙げられる。

R^{1a}における、置換されていてもよい複素環基の複素環基としては、たとえば(i) 1個の硫黄原子、1個の窒素原子もしくは1個の酸素原子を含む5～7員複素環基、(ii) 2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、または、(iii) 1
5 ～2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5～6員複素環基などが挙げられ、(iv)これらの複素環基は2個以下の窒素原子を含む5～6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。また(i)～(iv)に例示した複素環基は、それぞれ飽和または不飽和の複素環基であってもよく、不飽和の複素環基は、芳香族および非芳香族の何れであってもよい。

10

R^{1a}における置換されていてもよい複素環基における複素環基の例としては、芳香族単環式複素環基、芳香族縮合複素環基および非芳香族複素環基が挙げられる。

R^{1a}における置換されていてもよい複素環基における複素環基の具体例としては、(i)芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、
15 イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、
20 テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど）、(ii)芳香族縮合複素環基（例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、
25 キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、

イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)、および、(iii)非芳香族複素環基(例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等)が挙げられる。

10 R^{1*} における、置換されていてもよいスルフィニル基におけるスルフィニル基としては、上記した R^{1*} としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と-SO-とが結合したものが挙げられる。

好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、
 15 sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルとスルフィニル基が結合した C_{1-8} アルキルスルフィニル；フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-1-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-3-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-4-ナフチルなどの C_{6-10} アリール基とスルフィニル基が結合した C_{6-10} アリールスルフィニル；芳香族単環式複素環基(例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)とスルフィニル基が結合した基；芳香族縮合

複素環基 (例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等) とスルフィニル基が結合した基が挙げられる。

より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルとスルフィニル基が結合した C_{1-8} アルキルスルフィニルが挙げられる。

20

R^{1a} における、置換されていてもよいスルホニル基におけるスルホニル基としては、上記した R^{1a} としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」の「炭化水素残基」または「複素環基」と $-SO_2-$ とが結合したものが挙げられる。

25

好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルとスルホニル基が結合した C_{1-8} アルキルスルホニル；フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニ

ル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-
 テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒ
 ドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-
 ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基とスルホニル基が結合したC₆₋₁₀アリールス
 5 ルホニル； 芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサ
 ゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラ
 ゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-
 オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チア
 ジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-
 10 トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジ
 ニル、トリアジニルなど）とスルホニル基が結合した基； 芳香族縮合複素環基
 （例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、
 イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリ
 ル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イ
 15 ソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナ
 フチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -
 カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノ
 チアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナント
 レジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニ
 20 ル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,
 5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジ
 ル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ
 [1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-
 トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等）とスルホニル基が結合した基が挙げら
 25 れる。

より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ
 チル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペン
 チル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど
 のC₁₋₈アルキルとスルホニル基が結合したC₁₋₈アルキルスルホニルが挙げら

れる。

R^{1a}における、置換されていてもよい水酸基としては、水酸基およびこの水酸基に適宜の置換基、例えば、R^{1a}で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」で置換された水酸基が挙げられる。

- 5 好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどのC₁₋₈アルキルで置換されたC₁₋₈アルキルオキシ； フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基で置換されたC₆₋₁₀アリールオキシ； 芳香族単環式複素環基
- 10 (例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)で置換された水酸基； 芳香族縮合複素環基 (例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジニル、イミダゾ
- 15
- 20
- 25

[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等) で置換された水酸基が挙げられる。

より好ましくは、 C_{6-10} アリールオキシ (特に好ましくはフェニル) 、または芳香族単環式複素環基 (特に好ましくはピリジル) もしくは芳香族縮合複素環基 (特に好ましくはキノリル) で置換された水酸基が挙げられる。

ここで例示した置換された水酸基の置換基としての「炭化水素残基」または「複素環基」は、上記した R^{1a} としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。

R^{1a} における、置換されていてもよいチオール基としては、チオール基およびこのチオール基に適宜の置換基、例えば、 R^{1a} で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」で置換されたチオール基が挙げられる。

好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルで置換された C_{1-8} アルキルチオ； フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-1-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-2-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-3-ナフチル、5, 6-ジヒドロ-4-ナフチルなどの C_{6-10} アリール基で置換された C_{6-10} アリールチオ； 芳香族単環式複素環基 (例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2,

3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、
1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、
ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど)で置換されたチ
オール基; 芳香族縮合複素環基(例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、
5 ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベン
ゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-
ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、
キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カ
ルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリ
10 ジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイ
ニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジ
ニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ
[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダ
ジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ
15 [1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリア
ゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等)で
置換されたチオール基が挙げられる。

ここで例示した置換されたチオール基の置換基としての「炭化水素残基」また
は「複素環基」は、上記した R^{1a} としての「それぞれ置換されていてもよい炭
20 化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同
様な置換基をそれぞれ有していてもよい。

より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ
チル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペン
チル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど
25 の C_{1-8} アルキルで置換された C_{1-8} アルキルチオが挙げられる。

R^{1a} における、置換されていてもよいアミノ基としては、アミノ基、N-モノ
置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基と
しては、例えば、置換されていてもよい炭化水素残基(例えば、 R^{1a} で示され

る置換されていてもよい炭化水素残基と同様なもの、より具体的には、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルケニル基、 C_{1-4} アルキル基を有していてもよい C_{6-10} アリール基など)、置換されていてもよい複素環基（例えば、 R^{1a} で示される置換されていてもよい複素環基と同様なもの）、または、式： $-COR^{a'}$ （式中、 $R^{a'}$ は水素原子またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基を示す。なお、 $R^{a'}$ としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」は、上記した $R^{a'}$ としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。）、好ましくは C_{1-10} アシル基（例、 C_{2-7} アルカノイル、ベンゾイル、ニコチノイル等）を、1個または2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、*N*-メチル-*N*-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等）が挙げられる。

また、該置換アミノ基における2個の基が結合して、含窒素5-7員環（例えば、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等）を形成していてもよい。

R^{1a} で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基」における「炭化水素残基」、「複素環基」、「スルフィニル基」および「スルホニル基」は、それぞれ1-3個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えば低級（ C_{1-6} ）アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）、低級（ C_{2-6} ）アルケニル基〔例、ビニル、アリル (allyl)、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなど〕、低級（ C_{2-6} ）ア

ルキニル基 (例、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、
2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、
4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-
ヘキシニル、5-ヘキシニルなど)、C₃₋₇シクロアルキル基 (例、シクロプロピ
5 ル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、
C₆₋₁₀アリール基 (例、フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチルなど)、芳香族複
素環基 [例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チ
アゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジア
10 ゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニ
ル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジ
アゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、
ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフ
ラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインド
15 リル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、1,2-
ベンズイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンズイソチアゾリル、1
H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニ
ル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、
カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アク
リジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチ
20 イニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニ
ル、ピロロ [1,2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1,5-a] ピリジル、イミ
ダゾ [1,2-a] ピリジル、イミダゾ [1,5-a] ピリジル、イミダゾ [1,
2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1,2-a] ピリミジニル、1,2,4-トリ
アゾロ [4,3-a] ピリジル、1,2,4-トリアゾロ [4,3-b] ピリダジニ
25 ルなどの、(i) 窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~
4個有する芳香族5員もしくは6員複素環基、(ii) 窒素原子、酸素原子、硫
黄原子から選ばれるヘテロ原子を1~3個有する芳香族5員もしくは6員複素環
とベンゼン環または窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1
~3個有する芳香族5員もしくは6員複素環が縮合して形成する縮合2環式複素

- 環基、(iii) ①窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個有する芳香族5員もしくは6員複素環、②ベンゼン環および③窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個有する芳香族5員もしくは6員複素環またはベンゼン環が縮合して形成する縮合3環式複素環基]、非芳香族複素環基(例、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個有する4～7員の非芳香族複素環基など)、 C_{7-14} アラルキル基(例、ベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、 β -ナフチルエチルなどの C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル基など)、アミノ基、N-モノ置換アミノ基[例、メチルアミノ、エチルアミノ、アリル(allyl)アミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノなどのN-(C_{1-6} アルキル)アミノ基、N-(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、N-(C_{3-7} シクロアルキル)アミノ基、N-(C_{6-10} アリール)アミノ基など]、N,N-ジ置換アミノ基[例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリル(allyl)アミノ、N-メチル-N-フェニルアミノなどの、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基および C_{6-10} アリール基から選ばれる2個の置換基で置換されたアミノ基など]、アミジノ基、アシル基(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトノイル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイルなどの C_{2-8} アルカノイル基、 C_{3-8} アルケノイル基、 C_{3-7} シクロアルキル-カルボニル基、 C_{3-7} シクロアルケニル-カルボニル基、 C_{6-10} アリール-カルボニル基、窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個有する5員もしくは6員の芳香族もしくは非芳香族複素環とカルボニル基が結合して形成する複素環-カルボニル基など)、カルバモイル基、N-モノ置換カルバモイル基[例、メチルカルバモイル、エチ

ルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル、フェニルカルバモイルなどなどのN- (C_{1-6} アルキル) カルバモイル基、N- (C_{2-6} アルケニル) カルバモイル基、N- (C_{3-7} シクロアルキル) カルバモイル基、N- (C_{6-10} アリール) カルバモイル基など]、N, N-ジ置換カルバモイル基 [例、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル、ジアリル (allyl) カルバモイル、N-メチル-N-フェニルカルバモイルなどの、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基および C_{6-10} アリール基から選ばれる2個の置換基で置換されたカルバモイル基など]、スルファモイル基、N-モノ置換スルファモイル基 [例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル、フェニルスルファモイルなどのN- (C_{1-6} アルキル) スルファモイル基、N- (C_{2-6} アルケニル) スルファモイル基、N- (C_{3-7} シクロアルキル) スルファモイル基、N- (C_{6-10} アリール) スルファモイル基など]、N, N-ジ置換スルファモイル基 [例、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、ジブチルスルファモイル、ジアリル (allyl) スルファモイル、N-メチル-N-フェニルスルファモイルなどの、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{3-7} シクロアルキル基および C_{6-10} アリール基から選ばれる2個の置換基で置換されたスルファモイル基など]、カルボキシ基、低級 (C_{1-6}) アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルなど)、水酸基、低級 (C_{1-6}) アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなど)、低級 (C_{2-6}) アルケニルオキシ基 [例、アリル (allyl) オキシ、2-ブテニルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシなど]、 C_{3-7} シクロアルキルオキシ基 (例、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシなど)、 C_{6-10} アリールオキシ基 (例、フェノキシ、ナフチルオキシなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ基 (例、フェニル- C_{1-4} アルキルオキシ、ナフチ

ルー C_{1-4} アルキルオキシなどの C_{6-10} アリールルー C_{1-4} アルキルオキシ基など)、メ
 ルカプト基、低級(C_{1-6})アルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、プロ
 ピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*sec*-ブチルチ
 5 オ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチ
 オ、ヘキシルチオなど)、 C_{7-14} アラルキルチオ基(例、フェニルー C_{1-4} アルキル
 チオ、ナフチルー C_{1-4} アルキルチオなどの C_{6-10} アリールルー C_{1-4} アルキルチオ基な
 ど)、 C_{6-10} アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオなど)、低級
 (C_{1-6})アルキルスルフィニル基(例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニ
 ル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、
 10 イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスル
 フィニル、ペンチルスルフィニル、イソペンチルスルフィニル、ネオペンチルス
 ルフィニル、ヘキシルスルフィニルなど)、 C_{7-14} アラルキルスルフィニル基(例、
 フェニルー C_{1-4} アルキルスルフィニル、ナフチルー C_{1-4} アルキルスルフィニルな
 どの C_{6-10} アリールルー C_{1-4} アルキルスルフィニル基など)、 C_{6-10} アリールスルフ
 15 イニル基(例、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニルなど)、低級(C_{1-6})
 アルキルスルホニル基(例、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピ
 ルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホ
 ニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、ペンチルスル
 ホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニ
 20 ルなど)、 C_{7-14} アラルキルスルホニル基(例、フェニルー C_{1-4} アルキルスルホニ
 ル、ナフチルー C_{1-4} アルキルスルホニルなどの C_{6-10} アリールルー C_{1-4} アルキルスル
 ホニル基など)、 C_{6-10} アリールスルホニル基(例、フェニルスルホニル、ナフ
 チルスルホニルなど)、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子(例、フ
 ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、ニトロソ基、エステル化されてい
 25 てもよいホスホノ基[例、ホスホノ基、エトキシホスホリルなどの(C_{1-6} アルコ
 キシ)ホスホリル基、ジエトキシホスホリルなどのジ(C_{1-6} アルコキシ)ホスホ
 リル基など]、エステル化されていてもよいホスホノ基で置換された低級(C_{1-6})
 アルキル基(例、ホスホノー C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシホスホリルー
 C_{1-6} アルキル基、ジエトキシホスホリルメチルなどのジ(C_{1-6} アルコキシ)ホス

ホリルーC₁₋₆アルキル基など)などが挙げられる。

なお、上記置換基のうち、水酸基および低級(C₁₋₆)アルコキシ基が置換基として隣接する場合には、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシなどのC₁₋₆アルキレンジオキシを形成していてもよい。

5

上記C₆₋₁₀アリール基、芳香族複素環基、N-モノ置換アミノ基の置換基としてのC₆₋₁₀アリール基、N,N-ジ置換アミノ基の置換基としてのC₆₋₁₀アリール基、N-モノ置換カルバモイル基の置換基としてのC₆₋₁₀アリール基、N,N-ジ置換カルバモイル基の置換基としてのC₆₋₁₀アリール基、N-モノ置換スルファモイル基の置換基としてのC₆₋₁₀アリール、N,N-ジ置換スルファモイル基の置換基としてのC₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールオキシ基中のC₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₄アラルキルオキシ基中のC₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₄アラルキルチオ基中のC₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールチオ基中のC₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₄アラルキルスルフィニル基中のC₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールスルフィニル基中のC₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₄アラルキルスルホニル基中のC₆₋₁₀アリール基、およびC₆₋₁₀アリールスルホニル基中のC₆₋₁₀アリール基は、さらに1~3個の置換基で置換されていてもよく、該置換基としては、例えば、低級(C₁₋₆)アルキル基、アミノ基、N-(C₁₋₆アルキル)アミノ基、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミジノ基、カルバモイル基、N-(C₁₋₆アルキル)カルバモイル基、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)カルバモイル基、スルファモイル基、N-(C₁₋₆アルキル)スルファモイル基、N,N-ジ(C₁₋₆アルキル)スルファモイル基、カルボキシル基、低級(C₂₋₇)アルコキシカルボニル基、水酸基、低級(C₁₋₆)アルコキシ基、メルカプト基、低級(C₁₋₆)アルキルチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ハロゲン原子、ニトロ基、⁶ニトロソ基、エステル化されていてもよいホスホノ基[例、ホスホノ基、C₁₋₆アルコキシホスホリル基、ジ(C₁₋₆アルコキシ)ホスホリル基など]、エステル化されていてもよいホスホノ基で置換された低級(C₁₋₆)アルキル基[例、ホスホノーC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシホスホリルーC₁₋₆アルキル基、ジエトキシホスホリルメチルなどのジ(C₁₋₆アルコキシ)ホスホリルーC₁₋₆アルキル基など]などが挙げられる。

25

なお、上記置換基のうち、水酸基および低級 (C_{1-6}) アルコキシ基が置換基として隣接する場合には、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシなどの C_{1-6} アルキレンジオキシを形成していてもよい。

5 R^{1a} は、好ましくはそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基が挙げられる。すなわち、 R^{1a} は式： $-SR^{14a}$ 、 $-SOR^{14a}$ 、 $-SO_2R^{14a}$ または $-OR^{14a}$ （式中、 R^{14a} はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基を示す。）で表される基が好ましい。ここで R^{14a} で示される「それぞれ置換されていてもよい置換されていてもよい炭化水素残基」としては、 R^{1a} で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」と同様のものが挙げられるが、 R^{14a} としては構成する炭素原子数が2以上の基が好ましく、置換されていてもよい環状の基であることがさらに好ましく、とりわけ置換されていてもよい芳香族基（より好ましくは、置換されていてもよい含窒素複素環）が好ましい。

15 $R^{1a'}$ は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基のうち、式： $-X^{a'}-W^{a'}$ （式中、 $X^{a'}$ は結合手、置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示し、 $W^{a'}$ は置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子を示す。）で表される基を示す。

20 R^{1a} における、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基は R^{1a} としてのそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基と同意義を有する。

25 $R^{1a'}$ における、式： $-X^{a'}-W^{a'}$ （式中、 $X^{a'}$ は結合手、置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示し、 $W^{a'}$ は置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子を示す。）で表される基において、 $X^{a'}$ で示

される「置換されていてもよい炭素原子」とは炭素原子に2個の水素原子、1個の水素原子と1個の置換基または2個の置換基を有する2価の基を示し、X^{a'}で示される「置換されていてもよい窒素原子」とは窒素原子に1個の水素原子または置換基を有する2価の基を示す。該置換基としては上記したR^{1a}としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基およびR^{1a}としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」と同様な基が挙げられる。X^{a'}で示される「酸化されていてもよい硫黄原子」とは-S-, SO-または-SO₂-で表される2価の硫黄原子を示す。

W^{a'}として示される「置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子」における「環状基」としては、上記したR^{1a}としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における環状基、例えば、置換されていてもよい脂環族炭化水素残基、置換されていてもよい芳香族炭化水素残基、置換されていてもよい複素環基（芳香族単環式複素環基、芳香族縮合複素環基、非芳香族複素環基）が挙げられ、該「環状基」が有していてもよい置換基としては、R^{1a}としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基と同様のものが挙げられる。

W^{a'}として示される「置換されていてもよい環状基または2個以上の置換基を有する炭素原子または窒素原子」における「2個以上の置換基を有する炭素原子」は、例えばtert-ブチル、イソプロピルのように当該炭素原子に同一または異なった2〜3個の置換基が結合したもの（言い換えると、当該原子上に0〜1個の水素原子を有するものが挙げられ、該置換基としては上記したR^{1a}としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基およびR^{1a}としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」と同様な基が挙げられる。

上記2個以上の置換基を有する窒素原子としては、N,N-ジ置換アミノ基を示す。該「N,N-ジ置換アミノ基」における置換基としては、上記したR^{1a}とし

での「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」と同様な置換基が挙げられる。

5 R^{1a} は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基、水酸基、チオール基またはアミノ基のうち、式： $-X^{a'}$
 $-W^{a'}$ （式中、 $X^{a'}$ は酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示し、 W'
は置換されていてもよい環状基を示す。）で表される基が好ましい。

10 R^{2a} はシアノ基、ホルミル基、チオホルミル基または式： $-Z^{1a}-Z^{2a}$ （式中、 Z^{1a} は、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を示し、 Z^{2a} は、
それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、アミノ基または水酸基を示す。）で表される。

R^{2a} における Z^{1a} は、 $-CO-$ または $-CS-$ が好ましく、 $-CO-$ がより好ましい。

15 R^{2a} としては、 $-CO-Z^{2a'}$ （式中、 $Z^{2a'}$ は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、アミノ基または水酸基を示す。）で表される基が好ましい。

20 Z^{2a} における置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。 Z^{2a} における置換されていてもよい炭化水素残基としては、好ましくは該脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、
25 オクチルなどの炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基（例、アルキル）が挙げられる。

Z^{2a} における置換されていてもよい複素環基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

5 Z^{2a} における置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。 Z^{2a} における置換されていてもよいアミノ基としては、好ましくはアミノ基、および C_{1-8} アルキル基を1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)が挙げられる。

10 Z^{2a} における置換されていてもよい水酸基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい水酸基と同様のものが挙げられる。 Z^{2a} における置換されていてもよい水酸基としては、好ましくは水酸基、およびメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*tert*-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルで置換された C_{1-8} アルキルオキシが挙げられる。

15 R^{2a} における Z^{2a} は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよい水酸基が好ましい。 R^{2a} における Z^{2a} は置換されていてもよいアミノ基がより好ましい。とりわけ、 R^{2a} における Z^{2a} はアミノ基、または C_{1-8} アルキル基を1個または2個置換基として有するアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)が好ましい。

20

R^{3a} は、水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。

25 R^{3a} における置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。 R^{3a} における置換されていてもよい炭化水素残基としては、好ましくは脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、

ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基（例、アルキル基）が挙げられる。

- 5 R^{3a} における置換されていてもよい複素環基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

R^{3a} における置換されていてもよい水酸基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい水酸基と同様のものが挙げられる。

10

R^{3a} における置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。

- 15 R^{3a} における置換されていてもよいスルホニル基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよいスルホニル基と同様のものが挙げられる。

- 20 R^{3a} における置換されていてもよいアシル基としては、例えば、 R^{1a} で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」とカルボニル基とが結合したものなど、好ましくは R^{1a} で示される炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基の置換基としてのアシル基と同様のものなどが挙げられる。

$R^{3a'}$ は、水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基を示す。

- 25 $R^{3a'}$ の水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基としては、 R^{3a} の水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基と同様のものが挙げられる。

$R^{3a'}$ は、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基を示す。

$R^{3a'}$ のそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基としては、 R^{3a} のそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、スルホニル基またはアシル基と同様のものが挙げられる。

R^{4a} は、置換された水酸基を示す。

R^{4a} における置換された水酸基としては、 R^{1a} で示される置換されていてもよい置換されていてもよい水酸基中の置換された水酸基、例えば、水酸基に適宜の置換基、例えば、 R^{1a} で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」で置換された水酸基が挙げられる。

好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルで置換された C_{1-8} アルキルオキシ； フェニル、 α -ナフチル、 β -ナフチル、4-インデニル、5-インデニル、4-インダニル、5-インダニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-1-ナフチル、5,6-ジヒドロ-2-ナフチル、5,6-ジヒドロ-3-ナフチル、5,6-ジヒドロ-4-ナフチルなどの C_{6-10} アリール基で置換された C_{6-10} アリールオキシ； 芳香族単環式複素環基（例、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなど）で置換された水酸基； 芳香族縮合複素環基（例、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-

ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナントレジニル、フェナントロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジル、イミダゾ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニル等)で置換された水酸基が挙げられる。

より好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの C_{1-8} アルキルで置換された C_{1-8} アルキルオキシ；さらに好ましくはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルで置換された C_{1-3} アルキルオキシが挙げられる。

ここで例示した置換された水酸基の置換基としての「炭化水素残基」または「複素環基」は、上記した R^{1a} としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」が有していてもよい置換基と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。

R^{5a} は、 R^{1a} におけるそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基またはスルホニル基を示す。

R^{6a} は、 R^{1a} における置換されていてもよいチオール基と同意義を有する。

R^{7a} は、 R^{1a} における置換されていてもよいアミノ基の置換基と同意義を有する。

R^{8a} は、 R^{2a} と同意義を有する。

R^{9a} は、上記 Z^{2a} と同意義を有する。

R^{10a} は、カルボキシ基の保護基を示す。 R^{10a} で示されるカルボキシ保護基としては、例えば R^{1a} に示した置換されていてもよい炭化水素残基などと同様な基が挙げられる。

5 R^{11a} は、置換されていてもよいアミノ基を示す。

R^{11a} における置換されていてもよいアミノ基としては、 R^{1a} で示される置換されていてもよいアミノ基と同様の、例えば、アミノ基、N-モノ置換アミノ基およびN,N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素残基（例えば、 R^{1a} で示される置換されていてもよい炭化水素残基と同様なもの、より具体的には、 C_{1-8} アルキル基、 C_{3-7} シクロアルキル基、 C_{2-8} アルケニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{3-7} シクロアルケニル基、 C_{1-4} アルキル基を有していてもよい C_{6-10} アリール基など）、置換されていてもよい複素環基（例えば、 R^{1a} で示される置換されていてもよい複素環基と同様なもの）、または、式： $-COR^{a'}$ （式中、 $R^{a'}$ は水素原子またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基を示す。なお、 $R^{a'}$ としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」は、上記した $R^{a'}$ としての「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基」における「炭化水素残基」または「複素環基」と同様な置換基をそれぞれ有していてもよい。）、好ましくは C_{1-10} アシル基（例、 C_{2-7} アルカノイル、ベンゾイル、ニコチノイル等）を、1個または2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等）が挙げられる。より好ましくは、N,N-ジ置換アミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等）、さらに好ましくは、N,N-ジ C_{1-3} アルキルアミノ基（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等）が挙げられる。

また、該置換アミノ基における2個の基が結合して、含窒素5-7員環（例え

ば、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等)を形成していてもよい。

R^{13a} は、置換されていてもよいアミノ基または置換された水酸基を示す。 R^{13a} としては、上記 R^{4a} または上記 R^{11a} と同様の基が挙げられる。

5

$R^{13a'}$ は、それぞれ置換されていてもよいアミノ基または水酸基を示す。 $R^{13a'}$ としては、水酸基、上記 R^{4a} または上記 R^{11a} と同様の基が挙げられる。

Halは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を示す

10

Z^{5a} は $-CO-$ を示す。

Z^{6a} は、 Z^{2a} における置換されていてもよいアミノ基と同意義を有する。

Z^{7a} は、 $-CO-$ を示す。

Z^{8a} は、 Z^{2a} におけるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基と同意義を有する。

15

環Caは、置換されていてもよい5～7員環を示す。

環Caにおける、置換されていてもよい5～7員環の5～7員環としては、5～7員炭化水素環または5～7員複素環のいずれであってもよい。

20

該5～7員炭化水素環は脂環族環または芳香族環のいずれであってもよい。該脂環族環としては、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの C_{5-7} シクロアルカン）および C_{5-7} 不飽和脂環族炭化水素環（例えば、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、1-シクロヘキセン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン、1-シクロヘプテン、2-シクロヘプテン、3-シクロヘプテン、2,4-シクロヘプタジエン等などの C_{5-7} シクロアルケン、 C_{5-7} シクロアルカジエン）などが

25

挙げられる。該芳香族環としては、たとえばベンゼン環が挙げられる。
該5～7員複素環としては、例えば(i) 1個の硫黄原子、1個の窒素原子もしくは1個の酸素原子を含む5～7員複素環、(ii) 2～4個の窒素原子を含む5～7員複素環、または、(iii) 1～2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素

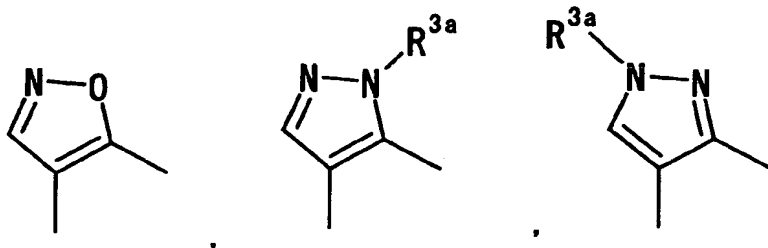
原子を含む5～7員複素環などが挙げらる。また(i)～(iii)に例示した複素環は、それぞれ飽和または不飽和の複素環基であってもよく、不飽和の複素環は、芳香族および非芳香族の何れであってもよい。環C_aとして特に好ましくは、下記の環Cで表わされる芳香族5員複素環である。

5

環C_aにおける、置換されていてもよい5～7員環の置換基としては、R^{3a}で示される、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基と同様のものが挙げられる。

10

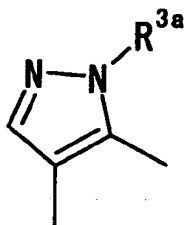
環Cは、
[化2]



(式中、R^{3a}は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。) で表される芳香族5員複素環を示す。環Cは、

15

[化3]



(式中、R^{3a}は上記と同意義を有する。) で表される芳香族5員複素環が好ましい。

R^aは、水素原子、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、

シアノ基またはそれぞれ置換されていてもよいアミノ基、アシル基、炭化水素残基もしくは複素環基を示し、 R^a はチオフェン環および環C aの環構成原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成してもよい。

- 5 R^a における置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。

R^a における置換されていてもよいアシル基としては、例えば、 R^{3a} における置換されていてもよいアシル基と同様のものが挙げられる。

10

R^a における置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。

15

R^a における置換されていてもよい複素環基としては、例えば、 R^{1a} における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

20

R^a がチオフェン環および環C aの環構成原子（好ましくは、環構成炭素原子）とともに形成する置換されていてもよい炭化水素環は、脂環族であっても芳香族であってもよい。また該炭化水素環は、好ましくは5～14員環であり、さらに好ましくは5～7員環である。該炭化水素環として好ましくは、下記の環Dで示される炭化水素環である。

環Dは、置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環を示す。

25

環Dにおける置換基を有していてもよい5～7員炭化水素環の5～7員炭化水素環としては、脂環族または芳香族の何れの5～7員炭化水素環であってもよい。

該脂環族5～7員炭化水素環としては、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの C_{5-7} シクロアルカン）および C_{5-7} 不飽和脂環族炭化水素環（例えば、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、1-シクロヘキセン、2-シクロヘキセン、

3-シクロヘキセン、1-シクロヘプテン、2-シクロヘプテン、3-シクロヘプテン、2,4-シクロヘプタジエン等などのC₅₋₇シクロアルケン、C₅₋₇シクロアルカジエン)などが挙げられる。

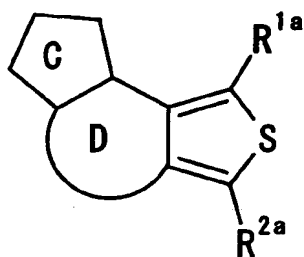
該芳香族炭化水素残基としては、たとえばベンゼン環が挙げられる。

- 5 好ましくは、C₅₋₇飽和脂環族炭化水素環、より好ましくはC₆飽和脂環族炭化水素環（シクロヘキサン）が挙げられる。

- 10 R^aがチオフェン環および環C aの環構成原子（好ましくは、環構成炭素原子）とともに形成する置換されていてもよい複素環として好ましくは、5～14員複素環であり、さらに好ましくは5～7員複素環である。該複素環として好ましくは、例えば(i)1個の硫黄原子、1個の窒素原子もしくは1個の酸素原子を含む5～7員複素環、(ii)2～4個の窒素原子を含む5～7員複素環、または、(iii)1～2個の窒素原子および1個の硫黄もしくは酸素原子を含む5～7員複素環などである。また(i)～(iii)に例示した複素環は、それぞれ飽和または不飽和のいずれあってもよく、不飽和の複素環基は、芳香族および非芳香族のいずれであってよい。
- 15

上記式(I a)で表される化合物のうち、好ましい化合物としては下記式(I a')で表される化合物が挙げられる。すなわち式(I a'):

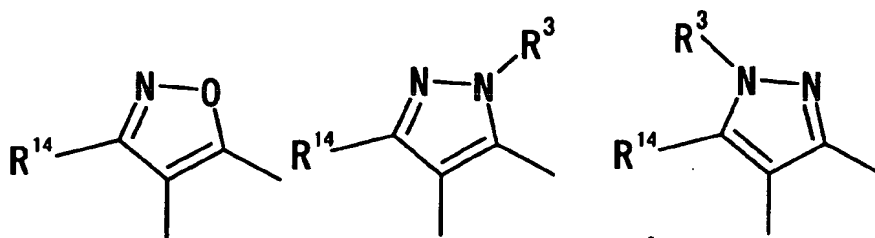
20 [化4]



で表わされる化合物が好ましい。

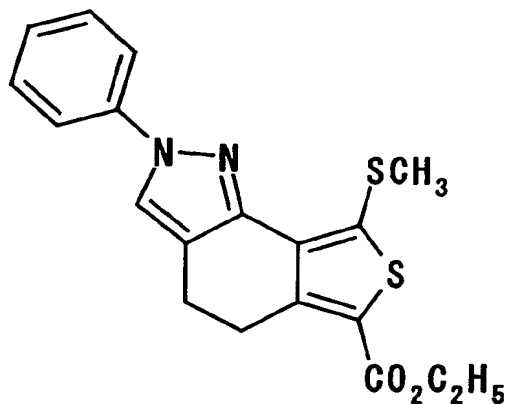
[式中、R^{1a}およびR^{2a}は、それぞれ上記式(I a)において定義したR^{1a}およびR^{2a}と同義であり、環Cは、

[化5]



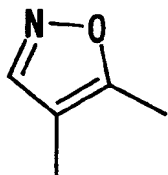
(式中、 R^3 は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を、 R^{14} は水素原子、ハロゲンまたはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基もしくはアシル基を示す。) のいずれかで表される芳香族5員複素環を示し、環Dは置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環を示す。) で表される化合物 (但し、式:

[化6]



10 で表される化合物を除く。また、環Cが

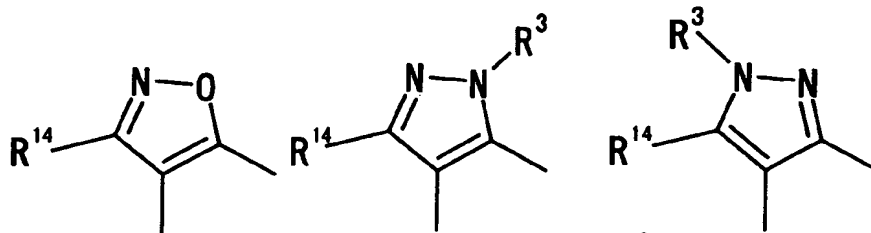
[化4]



のとき、 Z^1 が $-CO-$ でかつ Z^2 が置換されていてもよいアミノ基である場合を除く。) またはその塩が挙げられる。

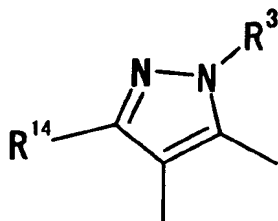
環Cは、

[化5]



(式中、 R^3 は水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を、 R^{14} は水素原子、ハロゲンまたはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基もしくはアシル基を示す。) で表される芳香族5員複素環を示す。環Cは、

[化6]



(式中、 R^3 および R^{14} は上記と同意義を有する。) で表される芳香族5員複素環が好ましい。

R^3 は、水素原子、それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基またはアシル基を示す。

R^3 における置換されていてもよい炭化水素残基としては、例えば、上記 R^{14} における置換されていてもよい炭化水素残基と同様のものが挙げられる。 R^3 における置換されていてもよい炭化水素残基としては、好ましくは脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルキル基)が挙げら

れる。

R^3 における置換されていてもよい複素環基としては、例えば、上記 R^{1a} における置換されていてもよい複素環基と同様のものが挙げられる。

5 R^3 における置換されていてもよい水酸基としては、例えば、上記 R^{1a} における置換されていてもよい水酸基と同様のものが挙げられる。

R^3 における置換されていてもよいアミノ基としては、例えば、上記 R^{1a} における置換されていてもよいアミノ基と同様のものが挙げられる。

R^3 における置換されていてもよいスルホニル基としては、例えば、上記 R^{1a} における置換されていてもよいスルホニル基と同様のものが挙げられる。

10 R^3 における置換されていてもよいアシル基としては、例えば、上記 R^{1a} で示される「それぞれ置換されていてもよい炭化水素残基または複素環基」とカルボニル基とが結合したものなど、好ましくは上記 R^{1a} で示される炭化水素残基、複素環基、スルフィニル基、スルホニル基の置換基としてのアシル基と同様のものなどが挙げられる。

15 R^{14} は、水素原子、ハロゲンまたはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基もしくはアシル基を示す。 R^{14} におけるハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。 R^{14} におけるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アミノ基、スルホニル基もしくはアシル基としては、 R^3 で示したそれらと同様なものが挙げられる。 R^{14} は水素原子が好ましい。

20

環D、D-1、E、F、F-2、F-3、F-4、F'、F'-1、F'-2、F'-3は、置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環を示す。

25 該置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環の5ないし7員炭化水素環としては、脂環族または芳香族の何れの5ないし7員炭化水素環であってもよい。

該脂環族5ないし7員炭化水素環としては、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環（例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタンなどの C_{5-7} シクロアルカン）および C_{5-7} 不飽和脂環族炭化水素環（例えば、1-シクロペンテン、2

ーシクロペンテン、3ーシクロペンテン、1ーシクロヘキセン、2ーシクロヘキセン、3ーシクロヘキセン、1ーシクロヘプテン、2ーシクロヘプテン、3ーシクロヘプテン、2,4ーシクロヘプタジエン等などの C_{5-7} シクロアルケン、 C_{5-7} シクロアルカジエン)などが挙げられる。

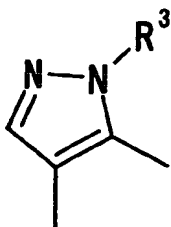
5 該芳香族炭化水素残基としては、たとえばベンゼン環が挙げられる。

好ましくは、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環、より好ましくは C_6 飽和脂環族炭化水素環(シクロヘキサン)が挙げられる。

10 環D, D-1, E, F, F-2, F-3, F-4, F', F'-1, F'-2, F'-3における置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環の置換基としては、例えば、 R^{1a} における「置換されていてもよい炭化水素残基」の置換基と同様のものなどが挙げられる。置換基の数は1ないし3個が好ましい。該置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環の置換基としては、好ましくは脂肪族炭化水素残基が、より好ましくは例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、15 イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの炭素数1~8の飽和脂肪族炭化水素残基(例、アルキル基)が挙げられる。

20 環D, D-1, E, F, F-2, F-3, F-4, F', F'-1, F'-2, F'-3は置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環を示し、好ましくは、置換基を有していない5ないし7員炭化水素環が挙げられる。より好ましくは、置換基を有していない5ないし7員飽和炭化水素環が挙げられる。さらに好ましくは、置換基を有していない6員飽和炭化水素環が挙げられる。

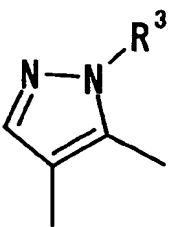
25 上記の式(Ia')中、 R^{1a} がそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基； R^{2a} が $-Z^1-Z^2$ (式中、 Z^1 は、 $-CO-$ または $-CS-$ を示し、 Z^2 はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。)；環Cが、
[化7]



〔式中、 R^3 は上記と同意義を有する。〕； 環Dが置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環である化合物またはその塩が、好ましい。

- 5 上記の式（I a'）中、 R^{1a} が、それぞれ C_{1-8} アルキルで結合したスルフィニル基またはスルホニル基、 C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいチオール基、またはそれぞれ1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール（特に好ましくはフェニル）、芳香族単環式複素環基（特に好ましくはピリジル）または芳香族縮合複素環基（特に好ましくはキノリル）で置換されていてもよい水
- 10 酸基； R^{2a} が、 $-Z^1-Z^2$ （式中、 Z^1 は、 $-CO-$ を示し、 Z^2 はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。）； 環C：

〔化8〕



- 15 〔式中、 R^3 は上記と同意義を有する。〕における R^3 が炭素数1～8の飽和脂肪族炭化水素残基（例、アルキル基）； 環Dが、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環である化合物またはその塩が、より好ましい。

式（I a'）で表される化合物として、

- 20 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-プロピルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；
- 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-プロピルスルフィニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール

ル-6-カルボキサミド；

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-プロピルスルホニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

5 4,5-ジヒドロ-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

4,5-ジヒドロ-8-フェノキシ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

4,5-ジヒドロ-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)チエノ[3,4-g]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-カルボキサミド；

10 8-[4-[(ジエトキシホスホリル)メチル]フェノキシ]-4,5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

8-[4-[(ジエトキシホスホリル)メチル]フェノキシ]-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

15 N-エチル-4,5-ジヒドロ-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-トリフルオロメチルフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(6-キノリニルオキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

20 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-[(3-ピリジニル)オキシ]-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；

8-[(4-ベンジルオキシ)フェノキシ]-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド；または

25 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミドが好ましい。

式(IIa')中、R^{1a}がそれぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基； R^{2a}が-Z^{1a}-Z^{2a}(式中、Z^{1a}は、-CO-または-CS-を示し、Z^{2a}はそれぞれ置換されていてもよい水酸基

またはアミノ基を示す。) ; R^{4a} が、 C_{1-8} アルキルオキシ ; 環Eが置換基を有していてもよい5~7員炭化水素環である化合物またはその塩が好ましい。

式 (IIa') 中、 R^{1a} が、それぞれ C_{1-8} アルキルで結合したスルフィニル基またはスルホニル基、 C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいチオール基、またはそれぞれ1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (特に好ましくはフェニル) 、芳香族単環式複素環基 (特に好ましくはピリジル) または芳香族縮合複素環基 (特に好ましくはキノリル) で置換されていてもよい水酸基 ; R^{2a} が、 $-Z^{1a}-Z^{2a}$ (式中、 Z^{1a} は、 $-CO-$ を示し、 Z^{2a} はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。) ; R^{4a} が、 C_{1-3} アルキルオキシ ; 環Cが、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環である化合物である化合物またはその塩がより好ましい。

上記の式 (I a) で表される化合物 [化合物 (I a) と称す。] またはその塩を製造する原料化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩 ; カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩 ; ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物 (I a) またはその塩は、そのプロドラッグであってもよい。化合物 (I a) またはその塩のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I a) またはその塩に変換する化合物、すなわち、
5 ①酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I a) またはその塩に変化する化合物、②胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I a) またはその塩に変化する化合物をいう。化合物 (I a) またはその塩のプロドラッグとしては、化合物 (I a) またはその塩の水酸基が、アシル化、アルキル化、リン酸化、ほう酸化された化合物またはその塩 (例えば、化合物 (I a) またはその塩
10 の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物またはその塩など)、化合物 (I a) またはその塩のカルボキシル基が、エステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I a) またはその塩のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシオキシメチル
15 エステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサレン-4-イル) メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物またはその塩など) などが用いられる。これらのプロドラッグは自体公知
20 の方法あるいはそれに準じる方法に従って製造することができる。

また、化合物 (I a) またはその塩のプロドラッグは、広川書店 1990 年刊「医薬品の開発」第 7 巻分子設計 163~198 頁に記載されているような生理的
条件下で化合物 (I a) またはその塩に変化するものであってもよい。

25 化合物 (I a) またはその塩は同位元素 (例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

後記の式 (IX) 中、 R^{1*} が、それぞれ置換されていてもよいスルフィニル基、スルホニル基、水酸基またはチオール基； R^{2*} が $-\text{Z}^1-\text{Z}^2$ (式中、 Z^1 は、-

CO-または-CS-を示し、 Z^2 はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。) ; R^{13a} が、 C_{1-8} アルキルオキシまたはN,N-ジ置換アミノ基 ; 環F' が置換基を有していてもよい5ないし7員炭化水素環である化合物またはその塩が好ましい。

- 5 後記の式 (IX) 中、 R^{1a} が、それぞれ C_{1-8} アルキルで結合したスルフィニル基またはスルホニル基、 C_{1-8} アルキルで置換されていてもよいチオール基、またはそれぞれ1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{6-10} アリール (特に好ましくはフェニル) 、芳香族単環式複素環基 (特に好ましくはピリジル) または芳香族縮合複素環基 (特に好ましくはキノリル) で置換されていてもよい水酸基 ; R^{2a} が、 $-Z^1-Z^2$ (式中、 Z^1 は、 $-CO-$ を示し、 Z^2 はそれぞれ置換されていてもよい水酸基またはアミノ基を示す。) ; R^{13a} が、N,N-ジ C_{1-3} アルキルアミノ基または C_{1-3} アルキルオキシ ; 環F' が、 C_{5-7} 飽和脂環族炭化水素環である化合物またはその塩がより好ましい。
- 10

- 15 式 (IX) で表される化合物として、
 3-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-5-エトキシメチリデン-4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチルエステル ;
 3-(3,4-ジメトキシフェノキシ)-5-ジメチルアミノメチリデン-4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチルエステル ; または
 5-ジメチルアミノメチリデン-4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルチオ-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸エチルエステルが好ましい。
- 20

- 式 (IX) で表される化合物 [化合物 (IX) と称す。] またはその塩に代表される本発明記載の化合物またはその塩を製造する原料化合物の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩 ; カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩 ; ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例とし
- 25

ては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸など

5 との塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩

10 の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

化合物 (IX) またはその塩は同位元素 (例、 ^2H 、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{125}I など) などで標識されていてもよい。

これらの化合物またはその塩が分子内に二重結合を有する場合で、Z または E

15 の立体配置が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

これらの化合物またはその塩が分子内に不斉炭素を有するなどして立体異性体が存在する場合、それら各々またはそれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

20 以下に、本発明で用いられる化合物の製造法について説明する。

化合物 (I a) またはその塩は、自体公知の方法 (例えば、特開 2000-309591 号公報に記載の方法、特開 2000-239280 号公報に記載の方法、WO 98/09958 に記載の方法、特開 2000-169470 号公報に記載の方法、特開 2000-169471 号公報に記載の方法、特開 2000-

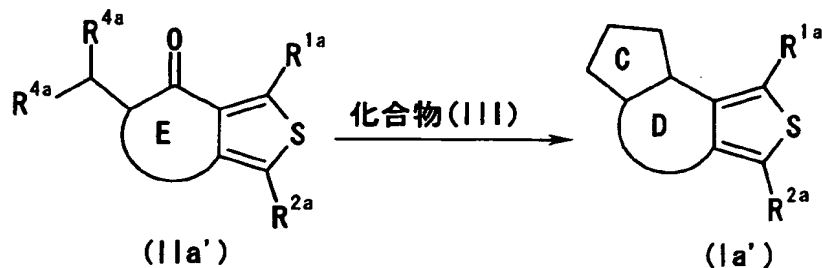
25 169472 号公報に記載の方法、など)、あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

化合物 (I a) が、化合物 (I a') のように、R がチオフェン環および環 C_a の環構成炭素原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形

成している化合物である場合、化合物 (I a) またはその塩は例えば以下に示す A 法～F 法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

[A 法]

[化 7]



[式中、化合物 (I I I) はヒドロキシルアミンまたは一置換ヒドラジン (R^3 a NHNH_2) またはそれらの塩を示し、その他の記号は前記と同意義を有する。]

10 本反応は、化合物 (I I a') と化合物 (I I I) との反応により化合物 (I a') を製造する。

本反応は、常法に従い、中性、または酸、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

15 酸としては、例えば塩酸、硫酸などの鉱酸；メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、酢酸、トリフルオロ酢酸などの有機酸が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水素化カリウム等の無機塩基、t-ブトキシカリウム、酢酸ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、ナトリウムメトキシド等の有機塩基が挙げられる。

20 酸および化合物 (I I I) の使用量は、化合物 (I I a') に対し、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、プロパノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭

化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 5 反応温度は、通常、約 -50°C ～約 150°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C である。

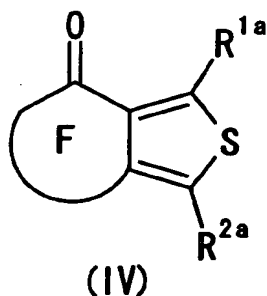
反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

- 10 本反応により生じる環C上の $\text{R}^{3a'}$ は、 R^{3a} として記載された置換されていて、もよい水酸基または置換されていてよいアミノ基に、自体公知の方法を用いて変換することができる。

このようにして得られる化合物（I a'）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 15 なお、上記A法で原料化合物として用いられる化合物（I I a'）は、新規化合物であり、化合物（I V）：

[化8]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

- 20 とオルトギ酸エステルとの反応により製造される。すなわち、化合物（I V）に対し、公知の方法、例えば、インディアンジャーナルオブケミストリー セクションB（Indian. J. Chem. Sec. B）第35巻49-51頁（1996年）に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、酸と塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

オルトギ酸エステルの使用量は、化合物（I V）に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

酸としては、三フッ化ホウ素－エーテル錯体などが挙げられる。

5 酸の使用量は、化合物（I V）に対し、好ましくは約1～約10モル当量である。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソブチルエチルアミン、1，8－ジアザビシクロ[5．4．0]－7－ウンデセン等が挙げられる。

塩基の使用量は、化合物（I V）に対し、好ましくは約1～約10モル等量である。

10 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

15 反応温度は、通常、約－100～約150℃、好ましくは約－70～約0℃である。

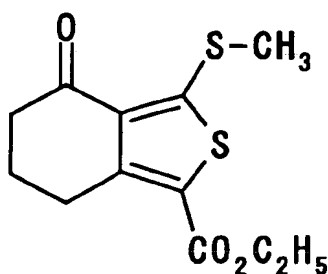
反応時間は、通常、約0．5～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I I a'）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

20

なお、原料化合物として用いられる化合物（I V）のうち、例えば化合物（I V－1）：

[化9]



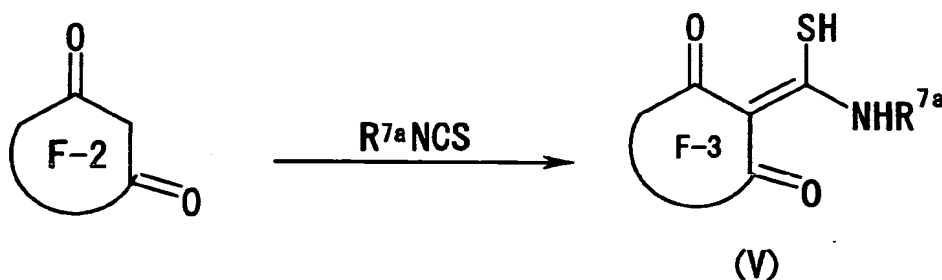
(IV-1)

は公知化合物であり、リービッヒ アナーレン (Liebigs Ann.) 1996 年 239-245 頁に、またはシンセティックコミュニケーションズ (Synth. Commun.) 1995 年 2449-2455 頁に記載されている。

- 5 また、上記 A 法において化合物 (I a') の R^{1a} が置換されていてもよいアミノ基で示される化合物の原料化合物として用いられる化合物 (IV-2, 3) は、以下の合成法により製造される。

(工程 1)

[化 10]



- 10 [式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本反応では、1, 3-シクロアルカンジオンに対し、塩基存在下、イソチオシアン酸アルキルエステルあるいはイソチオシアン酸アリールエステルを反応させることによって化合物 (V) を製造する。

- 15 塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、t-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

- 20 反応試剤の使用量は、1, 3-シクロアルカンジオンに対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

塩基の使用量は、1, 3-シクロアルカンジオンに対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

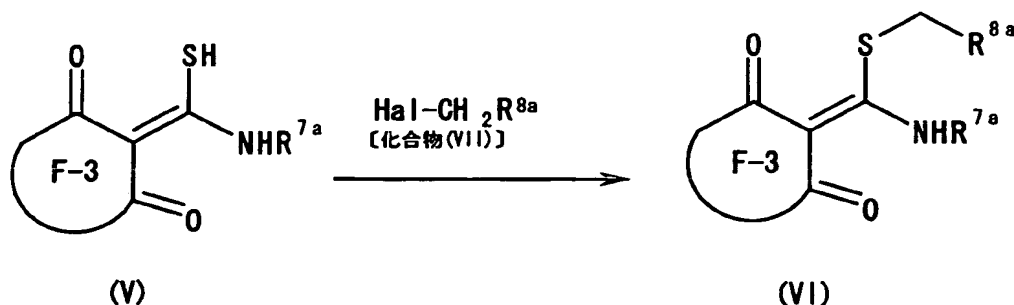
反応温度は、通常、約 -50°C ～約 150°C 、好ましくは約 0°C ～約 100°C である。

反応時間は、通常、約 0.5 ～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物 (V) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、
5 減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

(工程 2)

[化 1 1]



10 [式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本反応では、化合物 (V) と化合物 (VII) との反応により、化合物 (VI) を製造する。本法は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

化合物 (VII) としては、例えばハロ酢酸エステル、具体的にはクロロ酢酸
15 エチル、ブromo酢酸エチル、ブromo酢酸t-ブチル等が挙げられる。

化合物 (VII) の使用量は、化合物 (V) に対し、好ましくは約 1 ～約 10 モル当量である。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカー-7-エンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナ
20 トリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物(V)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

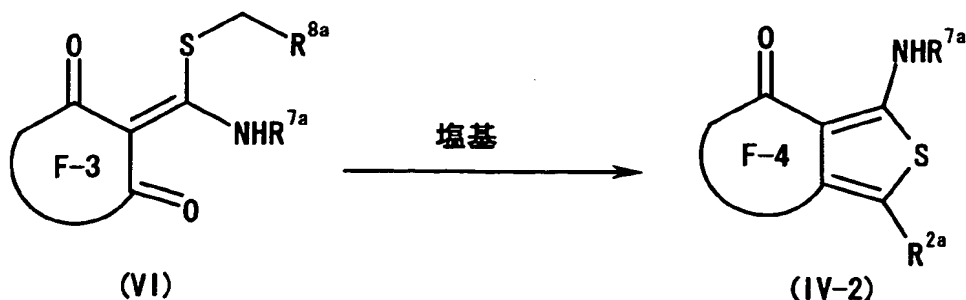
反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物(VI)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

(工程3)

[化12]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本反応では、化合物(VI)から化合物(IV-2)を製造する。本法は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩；ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデカ-7-エ

ンなどのアミン類；水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウムなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。

これら塩基の使用量は、化合物（V I）に対し、好ましくは約 1～約 5 モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

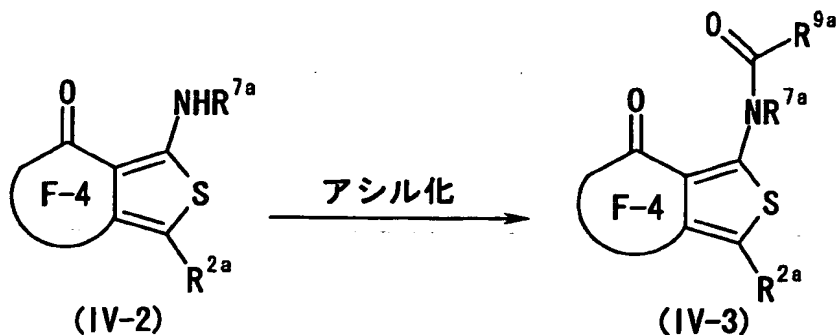
反応温度は、通常、約 -50～約 150℃、好ましくは約 -10～約 100℃である。

反応時間は、通常、約 0.5～約 20 時間である。

このようにして得られる化合物（IV-2）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

（工程 4）

〔化 13〕



〔式中、各記号は前記と同意義を有する。〕

本反応では、化合物（IV-2）をアシル化して化合物（IV-3）を製造する。本法は、化合物（IV-2）とアシル化剤とを適宜反応させる方法等を用い

で行われる。

ここにおいてアシル化剤としては、例えば、酸無水物、酸ハライド（酸クロリド、酸ブロミド）、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物（例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など）などが挙げられる。これらアシル化剤の使用量は、化合物（V I - 2）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

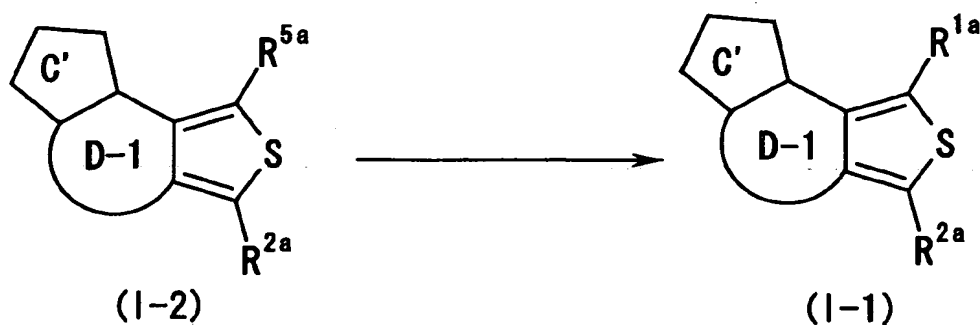
反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I V - 3）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

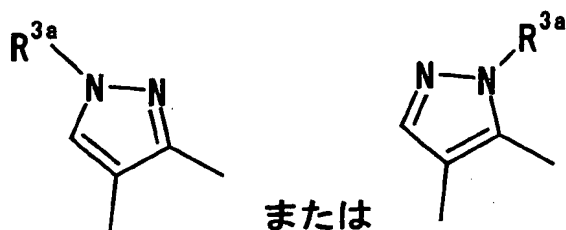
[B法]

[化14]



[式中、環C'は

[化15]



を示し、各記号は前記と同意義を有する。]

5 本法では、化合物（I-2）と求核試剤との反応により化合物（I-1）を製造する。

本反応は、自体公知の方法、例えば、WO 98/18792号公報に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。

10 求核試剤としては、例えば金属フェノレート、金属アルコレート、グリニャール試薬、アルキル金属試薬、アリール金属試薬、チオアルコレートなどが挙げられる。

求核試剤の使用量は、化合物（I-2）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

15 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

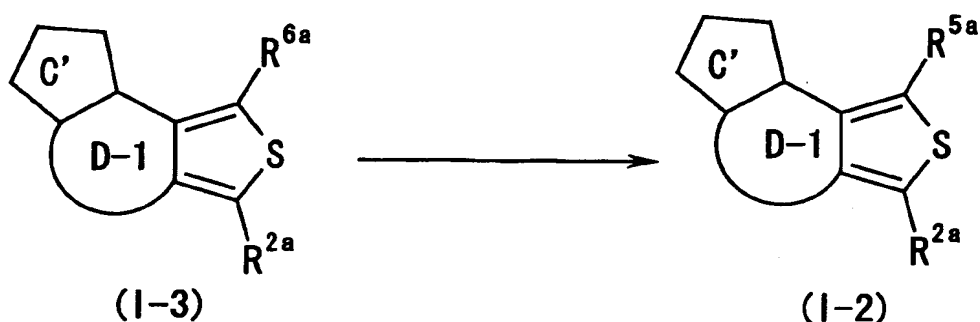
20 反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

このようにして得られる化合物（I-1）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記B法で原料化合物として用いられる化合物（I-2）は、以下に示す方法で製造することができる。

[化16]



5 [式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本法では、化合物（I-3）から酸化剤を用いて化合物（I-2）を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、酸化剤として、二酸化マンガン、過マンガン酸、クロム酸、四酢酸鉛、ハロゲン、オゾン、過酸化水素、有機過酸化物、有機過酸、過酸化水素-タングステン酸ナトリウム、酸素、N-ハロカルボン酸アミド、次亜ハロゲン酸エステル、ヨードシル化合物、硝酸、四酸化二窒素、ジメチルスルホキシド、アゾジカルボン酸エチル、クロロ金（III）酸などを用いる方法、または陽極酸化、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、酸化剤存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。

酸化剤としては、例えばm-クロロ過安息香酸、過酢酸などが好ましい。

15 反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N, N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

20 反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

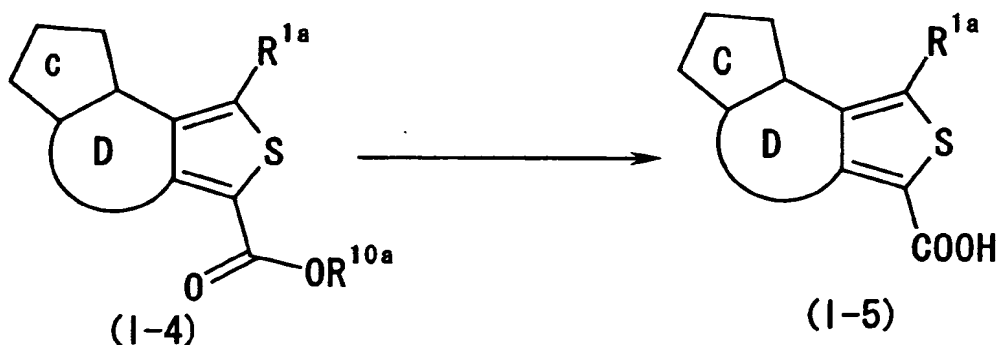
このようにして得られる化合物（I-2）は、公知の分離精製手段、例えば濃

縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[C法]

5

[化17]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本法では、カルボキシル保護基の脱離反応により化合物 (I-5) を製造する。

本反応には、カルボキシル保護基の脱離反応に用いられるすべての慣用的方法、

10

例えば加水分解、還元、ルイス酸を用いての脱離などを適用できる。カルボキシル保護基がエステルの場合、加水分解またはルイス酸を用いる脱離によって脱離することができる。加水分解は、塩基またはルイス酸を用いる脱離によって脱離することができる。加水分解は、塩基または酸の存在下で行うことが好ましい。好

15

適な塩基としては、例えばアルカリ金属水酸化物(例えば水酸化ナトリウム、水酸化カルシウムなど)、アルカリ土類金属水酸化物(例えば水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなど)、アルカリ金属炭酸塩(例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなど)、アルカリ土類金属炭酸塩(例えば炭酸マグネシウム、炭酸カルシウムなど)、アルカリ金属重炭酸塩(重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムなど)、アルカリ金属酢酸塩(例えば酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなど)、アルカリ土類金属リン酸塩(例えばリン酸マグネシウム、リン酸カルシウムなど)、アルカリ金属水素リン酸塩(例えばリン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなど)などの無機塩基、トリアルキルアミン(例えばトリメチルアミン、トリエチルアミンな

20

ど)、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 2]ノン-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]ノン-5-エン、1, 8-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-7-ウンデセンなどの有機塩基が挙げられる。塩基を用いての加水分解は、水または親水性有機溶媒あるいは混合溶媒中で行われることが多い。好適な酸としては、有機酸(例えばギ酸、臭化水素酸、硫酸など)を挙げることができる。

本加水分解反応は、通常有機溶媒、水またはこれらからなる混合溶媒中で行う。反応温度は特に限定されず、カルボキシル保護基の種類ならびに脱離方法に応じて適宜選択される。ルイス酸を用いる脱離は、化合物(I-4)またはその塩を、ルイス酸、例えば三ハロゲン化ホウ素(例えば三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素など)、四ハロゲン化チタニウム(例えば四塩化チタニウム、四臭化チタニウムなど)、ハロゲン化アルミニウム(例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウムなど)、トリハロ酢酸(例えばトリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸など)などと反応させることにより行われる。この脱離反応は、カチオン捕捉剤(例えばアニソール、フェノールなど)の存在下で行うことが好ましく、また通常、ニトロアルカン(例えばニトロメタン、ニトロエタンなど)、アルキレンハライド(例えば塩化メチレン、塩化エチレンなど)、ジエチルエーテル、二硫化炭素、その他反応に悪影響を及ぼさない溶媒などの溶媒中で行われる。これらの溶媒は、それらの混合物として使用してもよい。

還元による脱離は、ハロゲン化アルキル(例えば2-ヨードエチル、2, 2, 2-トリクロロエチルなど)エステル、アラルキル(例えばベンジルなど)エステルなどの保護基の脱離に適用するのが好ましい。本脱離反応に用いる還元方法としては、例えば金属(例えば亜鉛、亜鉛アマルガムなど)またはクロム化合物の塩(例えば塩化第一クロム、酢酸第一クロムなど)と有機または無機塩(例えば酢酸、プロピオン酸、塩酸など)との組み合わせ; 慣用の金属触媒(例えばパラジウム炭素、ラネーニッケルなど)の存在下での慣用の接触還元などを挙げることができる。反応温度は、特に限定されず、通常、冷却下、室温または加温下で反応は行われる。

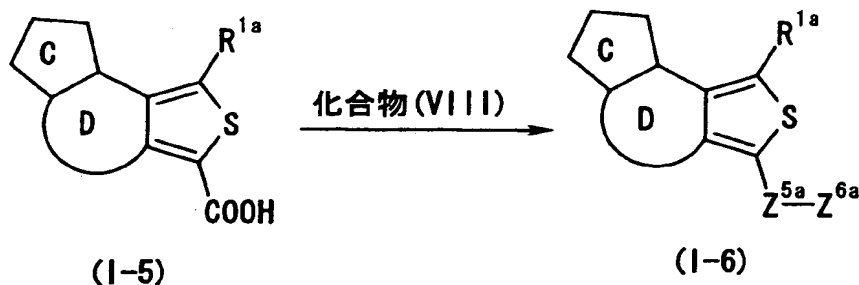
このようにして得られる化合物(I-5)は、公知の分離精製手段、例えば濃

縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

一般式 (I) 中、 R^{2a} が式： $-Z^{5a}-Z^{6a}$ (式中、 Z^{5a} が $-CO-$ 、 Z^{6a} が置換されていてもよいアミノ基を示す。) で示される化合物 (I-6) は、例えば以下の D 法によって製造される。

[D 法]

[化 18]



[式中、化合物 (VIII) は $Z^{6a}H$ を示し、その他の記号は前記と同意義を有する。]

本法では、化合物 (I-5) もしくはそのカルボキシル基における反応性誘導体またはその塩を、前記化合物 (VIII) またはそのアミノ基における反応性誘導体またはその塩と反応させることにより化合物 (I-6) を製造する。化合物 (VIII) のアミノ基における好適な反応性誘導体としては、化合物 (VIII) とアルデヒド、ケトン等のようなカルボニル化合物との反応によって生成するシッフ塩基型イミノまたはそのエナミン型互変異生体；化合物 (VIII) とビス(トリメチルシリル)アセトアミド、モノ(トリメチルシリル)アセトアミド、ビス(トリメチルシリル)尿素等のようなシリル化合物との反応によって生成するシリル誘導体；化合物 (VIII) と三塩化リンまたはホスゲンとの反応によって生成する誘導体が挙げられる。

化合物 (I-5) のカルボキシル基における好適な反応性誘導体としては、具体的には、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミド、活性化エステル等が挙げ

られる。反応性誘導体の好適な例としては、酸塩化物；酸アジ化物；例えばジアルキルリン酸、フェニルリン酸、ジフェニルリン酸、ジベンジルリン酸、ハロゲン化リン酸等の置換されたリン酸、ジアルキル亜リン酸、亜硫酸、チオ硫酸、硫酸、例えばメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、
5 イソ酪酸ピバリン酸、ペンタン酸、イソペンタン酸、トリクロロ酢酸等の脂肪族カルボン酸または例えば安息香酸等の芳香族カルボン酸のような酸との混合酸無水物；対称酸無水物；イミダゾール、4-置換イミダゾール、ジメチルピラゾール、
10 トリアゾールまたはテトラゾールとの活性化アミド；または例えばシアノメチルエステル、メトキシメチルエステル、ジメチルイミノメチルエステル、ビニルエステル、プロパルギルエステル、p-ニトロフェニルエステル、トリクロロフェニルエステル、
15 ペンタクロロフェニルエステル、メシルフェニルエステル、フェニルアゾフェニルエステル、フェニルチオエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クレジルチオエステル、カルボキシメチルチオエステル、ピラニルエステル、ピリジルエステル、
20 ピペリジルエステル、8-キノリルチオエステル等の活性化エステル、または例えば N,N-ジメチルヒドロキシアミン、1-ヒドロキシ-2-(1H)-ピリドン、N-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシフタルイミド、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール等の N-ヒドロキシ化合物とのエステル等が挙げられる。
25 これら反応性誘導体は、使用する化合物 (I-5) の種類によって任意に選択することができる。化合物 (I-5) の反応性誘導体の好適な塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、例えばカルシウム塩、
マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、例えばトリメチルアミン塩、
30 トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩等のような塩基塩が挙げられる。反応は通常、水、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、アセトン、ジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、塩化エチレン、
35 テトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミド、ピリジンのような常用の溶媒中で行われるが、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればその他のいかなる有機溶媒中でも反応を行うことができる。これら常用の溶媒は水との混合物として使用してもよい。

この反応において、化合物 (I-5) を遊離酸の形またはその塩の形で使用する場合には、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-モルホリノエチルカルボジイミド; N-シクロヘキシル-N'-(4-ジエチルアミノシクロヘキシル)カルボジイミド; N,N'-ジエチルカルボジイミド、N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド; N,N'-カルボニルビス(2-メチルイミダゾール); ペンタメチレンケテン-N-シクロヘキシルイミン; ジフェニルケテン-N-シクロヘキシルイミン; エトキシアセチレン; 1-アルコキシ-1-クロロエチレン; 亜リン酸トリアルキル; ポリリン酸エチル; ポリリン酸イソプロピル; オキシ塩化リン; ジフェニルホスホリルアジド; 塩化チオニル; 塩化オキサリル; 例えばクロロギ酸エチル; クロロギ酸イソプロピル等のハロギ酸低級アルキル; トリフェニルホスフィン; 2-エチル-7-ヒドロキシベンズイソオキサゾリウム塩、2-エチル-5-(m-スルホフェニル)イソオキサゾリウムヒドロキシド分子内塩; N-ヒドロキシベンゾトリアゾール; 1-(p-クロロベンゼンスルホニルオキシ)-6-クロロ-1H-ベンゾトリアゾール; N,N'-ジメチルホルムアミドと塩化チオニル、ホスゲン、クロロギ酸トリクロロメチル、オキシ塩化リン等との反応によって調製したいわゆるビルスマイヤー試薬等のような常用の縮合剤の存在下に反応を行うのが望ましい。反応はまたアルカリ金属炭酸水素塩トリ(低級)アルキルアミン、ピリジン、N-(低級)アルキルモルホリン、N,N'-ジ(低級)アルキルベンジルアミン等のような無機塩基または有機塩基の存在下に行ってもよい。反応温度は特に限定されないが、通常は冷却下ないし加温下に反応が行われる。

化合物(VIII)の使用量は、化合物(I-5)に対し0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~20時間である。

また、混合酸無水物を用いる場合、化合物(I-5)とクロロ炭酸エステル

(例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど)を塩基(例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等)の存在下に反応させ、さらに化合物(VIII)と反応させる。

- 5 化合物(VIII)の使用量は、化合物(I-5)に対して、通常0.1~10モル当量、好ましくは0.3~3モル当量である。

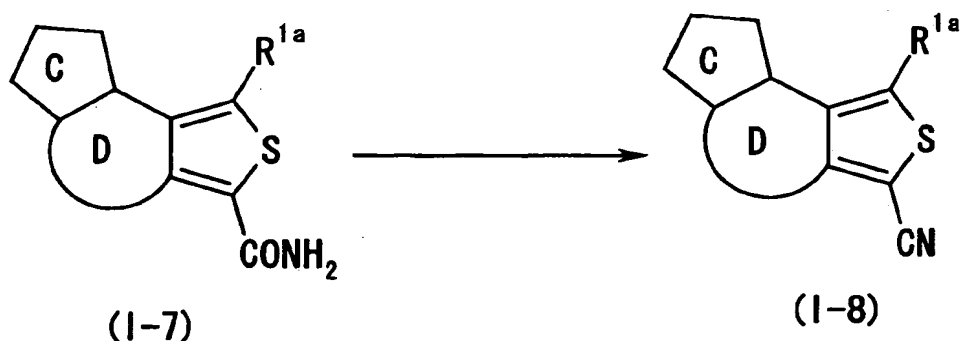
反応温度は、通常、-30℃~100℃である。

反応時間は、通常、0.5~20時間である。

- 10 このようにして得られる化合物(I-6)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記D法で原料化合物として用いられる化合物(I-5)は、上記C法により製造される。

- 15 [E法]
[化19]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

- 20 本法では、化合物(I-7)から脱水剤存在下に化合物(I-8)を製造する。本反応は、化合物(I-7)と脱水剤とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。ここにおいて脱水剤としては、例えば、無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸、五酸化りん、塩化チオニルなどが挙げられる。

脱水剤の使用量は、化合物(I-7)に対し0.1~100モル当量、好まし

くは1～10モル当量である。

反応温度は、通常、 -30°C ～ 100°C である。

反応時間は、通常、0.5～20時間である。

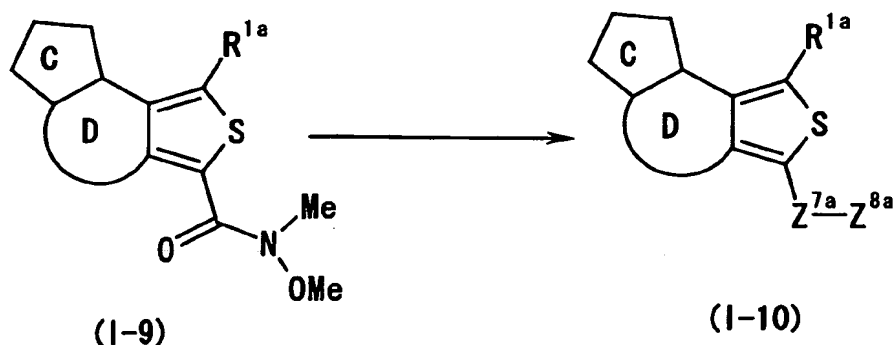
5 このようにして得られる化合物(I-8)は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

なお、上記E法で原料化合物として用いられる化合物(I-7)は、上記D法あるいはB法により製造される。

10 例えば、酸ハライドを用いる場合、反応は塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリ
15 ドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

[F法]

[化20]



20 [式中、各記号は前記と同意義を有する。]

本法では、求核試剤と化合物(I-9)との反応により化合物(I-10)を製造する。該求核試剤としては、例えば、金属フェノレート、金属アルコレート、

グリニャール試薬、アルキル金属試薬、アリール金属試薬、チオアルコラートなどが用いられる。

求核試剤の使用量は、化合物（I-9）に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

- 5 本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；N，N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。
- 10

反応温度は、通常、約-70～約150℃、好ましくは約-70～約0℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。

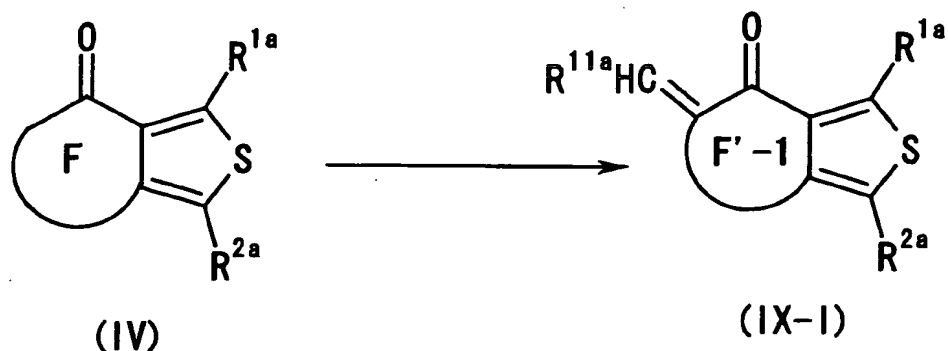
- 15 このようにして得られる化合物（I-10）は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 20 なお、上記F法で原料化合物として用いられる化合物（I-9）は、D法により製造することができる。

化合物（I a'）は上記製造法以外にも、以下に示す製造法により得ることができる。

- 25 [G法]

[化 2 1]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

(IX-1) は、化合物 (IV) とアミドアセタール類との反応により製造される。

アミドアセタール類としては、例えばN,N-ジアルキルホルムアミドの活性アセ
 5 タール体、好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、N,N-ジ
 メチルホルムアミドジエチルアセタール、*t*-ブトキシビスジメチルアミノメタン、
 トリスジメチルアミノメタン、N,N-ジメチルホルムアミドジプロピルアセター
 ル、N,N-ジメチルホルムアミドビス(2-トリメチルシリルエチル)アセタール、
 N,N-ジメチルホルムアミドジベンジルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジ
 10 *t*-ブチルアセタール、N,N-ジメチルホルムアミドジネオペンチルアセタール、
 N,N-ジメチルホルムアミドジシクロヘキシルアセタール、N,N-ジメチルホルムア
 ミドジイソプロピルアセタールなどのジメチルホルムアミドの活性アセタール体
 が用いられ、より好ましくはN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、
 N,N-ジメチルホルムアミドジエチルアセタール、トリスジメチルアミノメタンな
 15 どが用いられる。

該アミドアセタール類の使用量は、化合物 (IV) 1モルに対して1モルないし50
 モル、好ましくは1モルないし30モルである。

この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良
 く、例えば炭化水素類(例、*n*-ヘキサン、*N*-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キ
 20 シレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン等)、エーテル類(ジ
 エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテ
 ル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルム

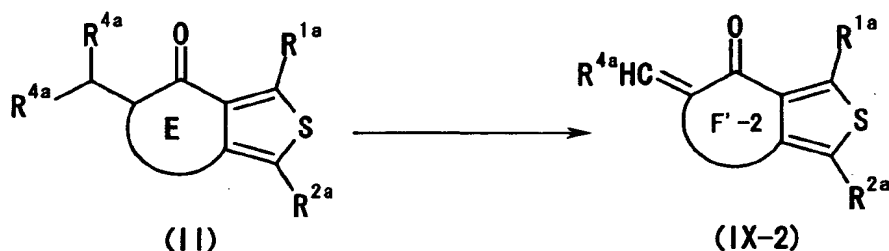
アミド等のN,N-ジC₁₋₃アルキルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチル等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)などの単独、あるいは二種以上の混合系が挙げられる。

- 5 本反応は、反応温度0ないし150℃、好ましくは50ないし120℃で、約30分ないし24時間、好ましくは1ないし6時間反応させることにより行われる。

- ここに記載のアミドアセタール類は何れも自体公知であり、市販品として容易に入手し得る。また化合物(IV)は公知の方法、例えばD. Primらの論文
10 (Synth. Commun.、25巻、2449頁、1995年)に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造される。

[H法]

[化22]



- 15 [式中、各記号は前記と同意義を有する。]

化合物(IX-2)は、化合物(IIa')の脱アルコール反応により製造される。

- 20 本反応は、酸または塩基を用いて行われる。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられ、塩基としては、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジドなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカ

リ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド類、水酸化カリウム、水酸化ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物類、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムなどの炭酸塩類、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸水素塩類、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセンなどの有機塩基類が挙げられる。これらのうち、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が好ましく、化合物(II a') 1モルに対して0.1モルないし100モル、好ましくは1モルないし30モル用いられる。

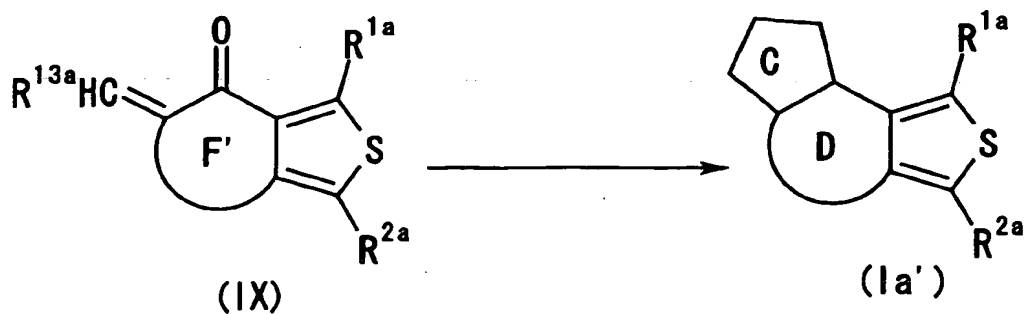
本反応においては、必要に応じて、該反応を阻害しない溶媒であれば何れをも用いることができる。中でもアルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール等のC₁₋₃アルコール)などが好ましい。また、前記の酸あるいは塩基を、溶媒を兼ねて用いても良い。

本反応は、反応温度0ないし50℃、好ましくは0ないし30℃で、約10分ないし6時間、好ましくは30分ないし3時間反応させることにより行われる。

化合物(II a')は、化合物(IV)から公知の方法、例えばA. Nangiaらの論文(Indian J. Chem., 35B巻、49頁、1996年)に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造される。

[I 法]

[化23]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

一般式 (Ia') で表される化合物は、化合物 (VII) を、ヒドロキシルアミンまたはその塩、あるいは $R^{3a'}NHNH_2$ ($R^{3a'}$ は前記と同意義を有する。) で表されるヒドラジン類またはその塩で閉環して製造される。

5 この反応では、化合物 (IX) 1モルに対して、ヒドロキシルアミンあるいはヒドラジン類1モルないし10モル、好ましくは1モルないし5モル用いられる。

 この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良いが、好ましくは、アルコール類 (例、メタノール、エタノール、プロパノール等の C_{1-3} アルコール) や、アルコール類と適当な他の溶媒あるいは水との混合系が用いられる。

10 本反応では、反応速度や位置選択性、溶解性などを調節するために酸を共存させても良い。該酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられ、化合物 (IX) 1モルに対して0.1モルないし100モル、

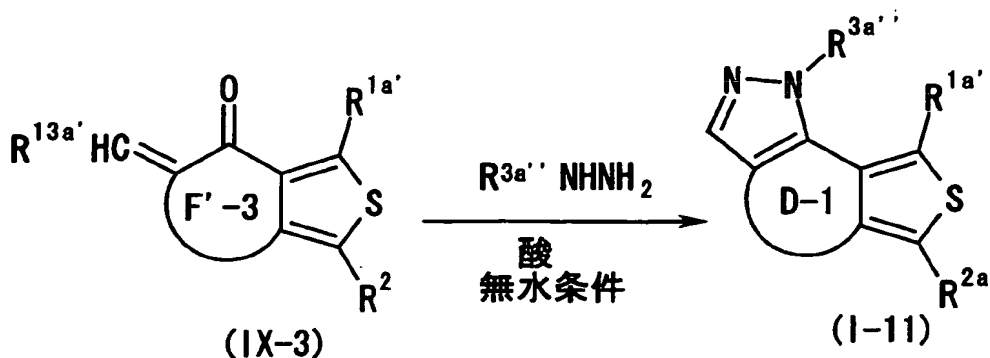
15 好ましくは1モルないし30モル用いられる。また、溶媒を兼ねて用いても良い。

 本反応は、反応温度0ないし120℃、好ましくは50ないし100℃で、約10分ないし6時間、好ましくは1時間ないし3時間反応させることにより行われる。

 なお、本反応により生じる環C上の $R^{3a'}$ は、 R^{3a} として記載された置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基に、自体公知の方法を用いて変換することができる。

20 [J法]

[化 2 4]



[式中、各記号は前記と同意義を有する。]

化合物 (IX-3) を、酸の存在下に $\text{R}^{3a'}\text{NHNH}_2$ で表されるヒドラジン類で閉環して、化合物 (I-11) を製造する反応では、化合物 (VII-2) 1モルに対して、
 5 ヒドラジン類1モルないし10モル、好ましくは1モルないし5モル用いられる。

この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良いが、好ましくはアルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール等の C_{1-3} アルコール類）が用いられる。

この反応における無水条件とは、実質的に無水条件下、具体的には溶媒に水を積極的に添加しない、例えば水分含量が約5%以下の溶媒、好ましくは水分含量が約3%以下の溶媒、さらに好ましくは水分含量が1%以下の溶媒を用いて反応を行うことを意味する。
 10

この反応に用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸が挙げられるが、とりわけメタンスルホン酸が好ましく、化合物 (IX-3) 1モルに対して0.1モルないし100モル、好ましくは1モルないし30モル用いられる。また、溶媒を兼ねて用いても良い。
 15

本反応は、反応温度0ないし120℃、好ましくは40ないし70℃で、約10分ないし6時間、好ましくは1時間ないし3時間反応させることにより行われる。

20

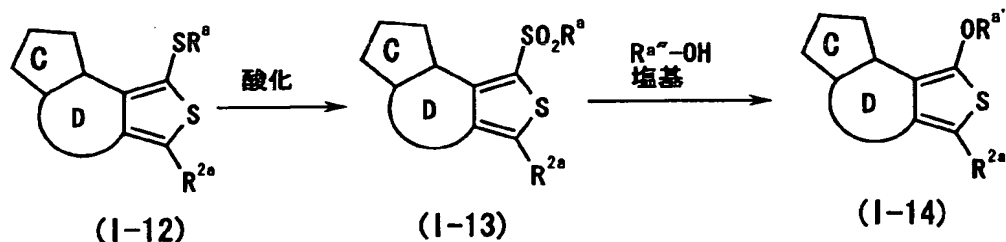
一般式 (IX-3) で $\text{R}^{13a'}$ が環状基で置換された水酸基の化合物は、化合物 (IV) から公知の方法、例えばD. Primらの論文 (Synth. Commun.、25巻、2449頁、

1995年)に記載の方法、またはそれに準ずる方法により製造されるが、化合物 (IX) を一般的な酸加水分解反応 (例えば、溶媒としてアルコール類あるいはアミド類と水との混合系を用い、前記と同様の酸を化合物 (IX) 1モルに対して0.1モルないし10モル用いて、反応温度0ないし120℃で10分ないし6時間反応させる) に供して製造しても良い。

また、一般式 (IX-3) における R^{13a} として「置換されていてもよいアミノ基」を用いることにより、化合物 (IX-3) の製造の際に腐蝕性が問題とされる三フッ化ホウ素エーテル錯体等の化合物を用いることなく目的化合物を工業的に有利に製造することができる。

[K法]

[化25]



一般式 (I) で R^{1a} が置換されていてもよいチオールである化合物 (I-12) は次のようにして化合物 (I-13) に導かれる。

まず、化合物 (I-12) を酸化反応に供して化合物 (I-13) とする。酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、過ギ酸、トリフルオロ過酢酸などの過酸、ジオキシランなどの過酸化剤、金属触媒存在下での過酸化水素、オキシソ (商品名) などを用いることができ、化合物 (I-12) 1モルに対して2ないし10モル用いられる。

過酢酸などで酸化する際には、反応を促進させるために塩酸や硫酸などの酸を、化合物 (I-12) 1モルに対して1ないし10モル、好ましくは2ないし5モル加えることが望ましい。

この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えば炭化水素類 (例、n-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キ

シレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン等)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アルコール類(例、メタノール、エタノール、プロパノール等の C_{1-3} アルコール)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド等のN,N-ジ C_{1-3} アルキルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチル等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、ケトン類(アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等)、カルボン酸類(例、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等)などの単独、あるいは二種以上の混合系が挙げられる。

本反応における温度や時間は用いる酸化剤によって異なり、例えば過酢酸にて実施する場合は、反応温度0ないし100℃、好ましくは30ないし60℃で、1ないし24時間、好ましくは2ないし5時間反応させることにより行われる。

以上のようにして得られる化合物(I-13)を置換反応に供して化合物(I-14)を製造する。本反応では、化合物(I-13)1モルに対して $R''-OH$ を1ないし2モル、好ましくは1ないし1.5モル用いる。

なお、 $R''-OH$ の $R''-O$ 部分は、 R^{1a} の置換されていてもよい水酸基に相当する。

本反応で用いる塩基として、[H法]に記した塩基が挙げられるが、中でもナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどが好ましく、化合物(I-13)1モルに対して1ないし3モル、好ましくは1ないし2モル用いられる。

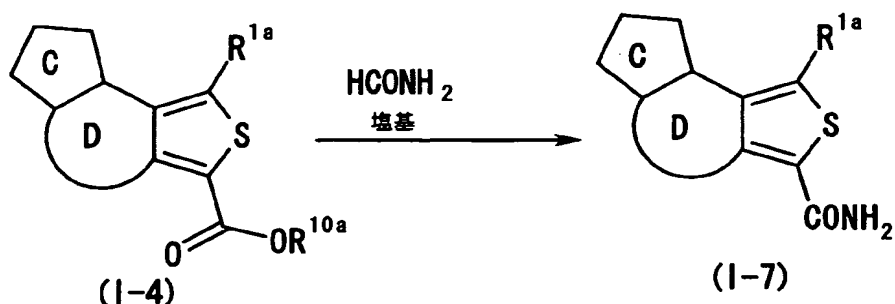
この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えば炭化水素類(例、n-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン等)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類(例、

酢酸エチル、酢酸メチル等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、ケトン類(アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等)などが挙げられ、中でも炭化水素類(例、n-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、アミド類(例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸メチル等)、ケトン類(アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)が好ましい。これらの溶媒は、単独あるいは二種以上の混合系として用いられる。

本反応は、反応温度20ないし120℃、好ましくは70ないし100℃で、1ないし24時間、好ましくは2ないし6時間反応させることにより行われる。

[L法]

[化26]



R^{10a}がカルボキシ基の保護基を示す化合物(I-4)は、塩基の存在下ホルムアミドと反応させることにより、一行程で化合物(I-7)に導くことができる。

ホルムアミドは通常溶媒を兼ねて用い、化合物(I-4) 1グラム当たり1ないし30ミリリットル、好ましくは2ないし10ミリリットル用いる。

本反応で用いる塩基として、[H法]に記した塩基が挙げられるが、中でもナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどが好ましく、化合物(I-4) 1モルに対して1ないし10モル、好ましくは1ない

し5モル用いられる。

本反応で溶媒を用いる場合、該反応を阻害しないものであれば何れでも良いが、アルコール類（例、メタノール、エタノール、プロパノール等のC₁₋₃アルコール）、アミド類（例、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ホルムアミド等）などが好ましい。

5

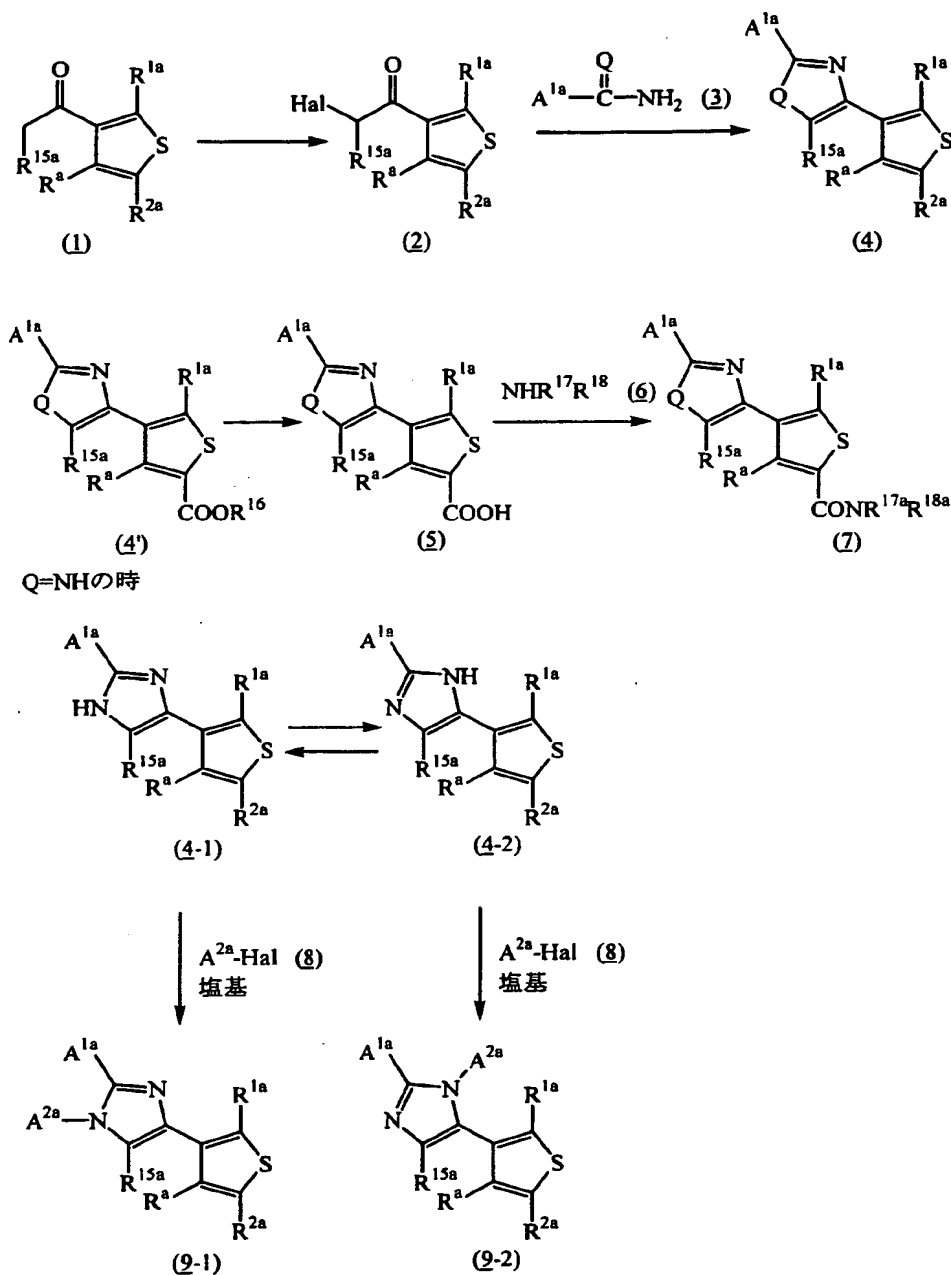
本反応は、反応温度20ないし120℃、好ましくは70ないし100℃で、1ないし12時間、好ましくは1ないし3時間反応させることにより行われる。

化合物（I a）が、R^aがチオフェン環および環C aの環構成炭素原子とともに置換されていてもよい炭化水素環または複素環を形成していない化合物である場合、化合物（I a）またはその塩は例えば以下に示すA' 法～L' 法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。

10

[A' 法]

[化 27]



[式中、 R^{16a} は R^a に対応する置換されていてもよい炭化水素残基を示し、 R^{17a} および R^{18a} は、各々、水素原子または R^{1a} で例示したと同様なそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基またはアミノ基を示し、 A^{1a} および A^{2a} は、各々、水素原子または R^{1a} で例示したと同様な置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基を示し、Halはハロゲン原子（例、フッ素、塩

素、臭素、ヨウ素など)を示し、Qは硫黄原子、酸素原子またはNH基を示す。
R^{15a}は、水素原子またはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、アシル基、スルホニル基もしくはアミノ基を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。]

- 5 本法では、まず化合物(1)を自体公知の方法によりハロゲン化して化合物
 (2)とした後、化合物(3)のアミド、チオアミドあるいはアミジンとの反応
 により化合物(4)を製造する。化合物(2)と化合物(3)との反応は、適宜
 の溶媒中塩基の存在下または非存在下に行われる。該溶媒としては、例えばベン
10 ゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、
 四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン
 などのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキ
 サン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノ
 ール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリ
15 コールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキ
 シド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。
 該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属
 水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸
 化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブト
 キシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸
20 水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアル
 カリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金
 属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化
 物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピ
 ロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類な
25 どの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(2)に対し約
 1~約5モル当量が好ましく、アミド、チオアミドあるいはアミジン(3)の使
 用量は化合物(2)に対し約1~約5モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃
 ~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃で、約30分間~約50
 時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(4)は公知の分離精製手

段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

R^{2a} が $-COOR^{16a}$ である化合物(4) [すなわち、化合物(4')]を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことにより対応するカルボン酸

(5)を製造することができ、また、化合物(5)を自体公知のアミド化反応 [化合物(6)との反応]に付すことにより化合物(7)を製造することができる。該アミド化反応は、例えば化合物(5)とオキサリルクロリド、塩化チオニルなどのハロゲン化剤で酸ハライドに導いたのち、化合物(6)と反応させること

によって行うことができる。化合物(5)とハロゲン化剤との反応は通常溶媒中で行われ、該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類などが挙げられる。反応促進剤として例えばピリジン、N,N-ジメチルホルムアミドなどを用いてもよい。本反応は通常約 0°C ～約 $+120^{\circ}\text{C}$ で、約30分間～約24時間かけて行われる。ハロゲン化剤の使用量は化合物(5)に対して約1～2モル

当量が好ましい。得られた酸ハライドは通常分離精製手段によって分離した後化合物(6)との反応に付してもよく、また分離せずに該酸ハライドを含む反応混合物を化合物(6)との反応に付すこともできる。酸ハライドと化合物(6)

との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、

例えばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、アセトン、アセトニトリル、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドなどが挙げられる。また、過剰量の化合物(6)を溶媒として用いて反応を行うこともできる。本反応は塩基の存在下または非存在下で行うことができ、該塩基として

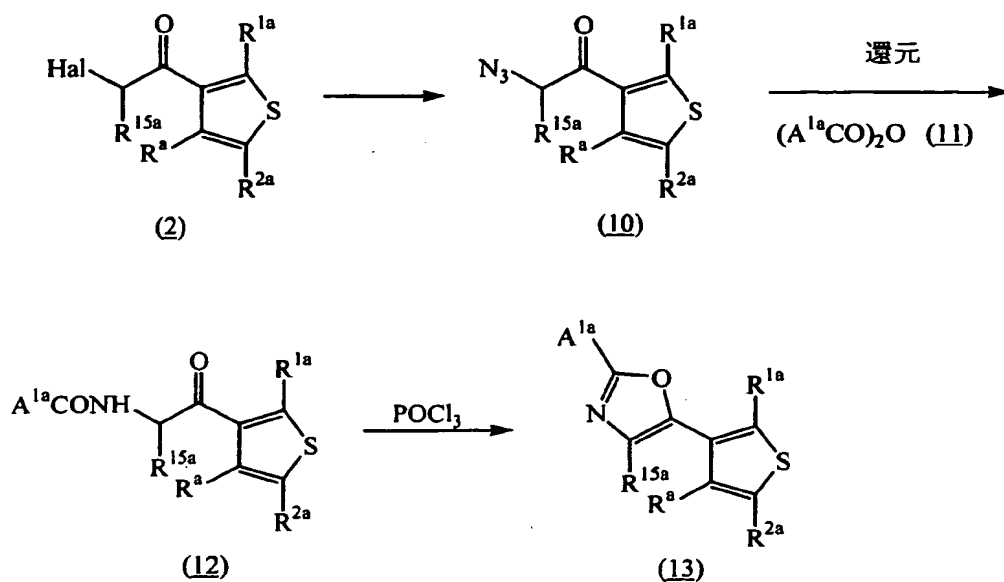
は、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基などが挙げられる。化合物(6)の使用量は酸ハライドに対して約1～2モル当量が好ましいが、過剰量の化合物(6)を溶媒として用いることができる。本反応は通常約 0°C ～約 $+120^{\circ}\text{C}$ で、約30分間～約24時間かけて行われる。

化合物(4)のうち、QがNH基である化合物は、化合物(4-1)と化合物

(4-2)のように異性化し得るが、これらを化合物(8)のハロゲン化炭化水素との反応に付すことにより化合物(9-1)および(9-2)を製造する。本反応は、適宜の溶媒中塩基の存在下または非存在下に行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(4)に対し約1~約5モル当量が好ましく、ハロゲン化炭化水素(8)の使用量は化合物(4)に対し約1~約5モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃で、約30分間~約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(9-1)および(9-2)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。

[B' 法]

[化 28]



(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物 (2) を自公知の方法によりアジド化して化合物 (10) とした後、カルボン酸無水物 (11) (例、無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物など) の存在下に還元することにより化合物 (12) を製造する。該還元反応としては、遷移金属触媒 (例、パラジウム、白金、ロジウムなど) と水素とを用いる接触還元が好ましく、またこの反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルのほか、酸無水物 (11) に対応するカルボン酸 (例、酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸など) あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。反応温度は通常約 -20°C ~ 約 $+150^{\circ}\text{C}$ 、特に約 0°C ~ 約 $+100^{\circ}\text{C}$ が好適であり、反応時間は約 1 時間 ~ 約 24 時間である。このようにして得られる化合物 (12) は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

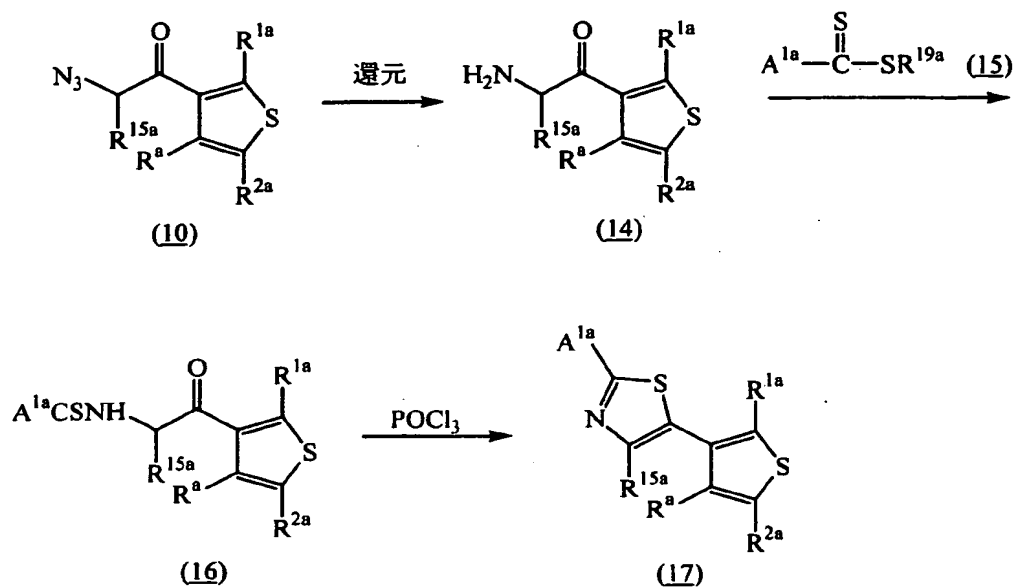
化合物 (12) を、適宜の溶媒中または無溶媒で、オキシ塩化リンとの反応に付すことにより、化合物 (13) を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、

トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。オキシ塩化リンの使用量は、化合物(12)に対し約1～約5モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃～約+150℃、好ましくは約+30℃～約+120℃であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(13)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

R^{2a} が $-COOR^{16a}$ である化合物(13)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解に付すことによって R^{2a} が $-COOH$ である化合物(13)を製造することができ、また、 R^{2a} が $-COOH$ である化合物(13)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによって R^{2a} が $-CONR^{17a}R^{18a}$ である化合物(13)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

[C' 法]

[化 2 9]



(式中、 R^{19a} はメチル基またはエチル基を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(10)を還元することにより化合物(14)を製造する。該還元反応としては、遷移金属触媒(例、パラジウム、白金、ロジウムなど)と水素とを用いる接触還元が好ましく、またこの反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。反応温度は通常約 -20°C ～約 $+150^{\circ}\text{C}$ 、特に約 0°C ～約 $+100^{\circ}\text{C}$ が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(14)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

化合物(14)を、適宜の溶媒中または無溶媒で、一般式(15)で表されるジチオエステルとの反応に付すことにより、化合物(16)を製造する。該溶媒

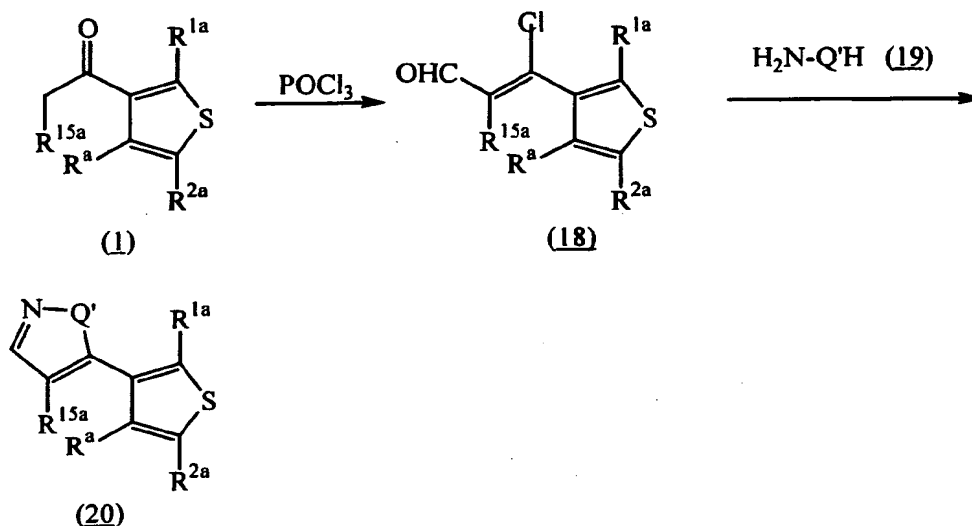
としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。ジチオエステル(15)の使用量は、化合物(14)に対し約1~約5モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約+150℃、好ましくは約+30℃~約+120℃であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(16)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

化合物(16)を、B'法と同様にオキシ塩化リンと反応させることにより、化合物(17)を製造する。

R^{2a}が-COOR^{16a}である化合物(17)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR^{2a}が-COOHである化合物(17)を製造することができ、また、R^{2a}が-COOHである化合物(17)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによってR^{2a}が-CONR^{17a}R^{18a}である化合物(17)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

[D'法]

[化 30]



(式中、Q'は酸素原子またはN A^{1a}を示す。その他の記号は、上記と同意義を有する。)

本法では、上記の化合物(1)をN,N-ジメチルホルムアミドの存在下、オキシ塩化リンとの反応に付すことにより化合物(18)を製造する。溶媒として例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒を用いてもよい。N,N-ジメチルホルムアミドおよびオキシ塩化リンの使用量は、化合物(1)に対し約1~約5モル当量が好ましい。反応温度は通常約-20℃~約+180℃、特に約0℃~約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(18)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

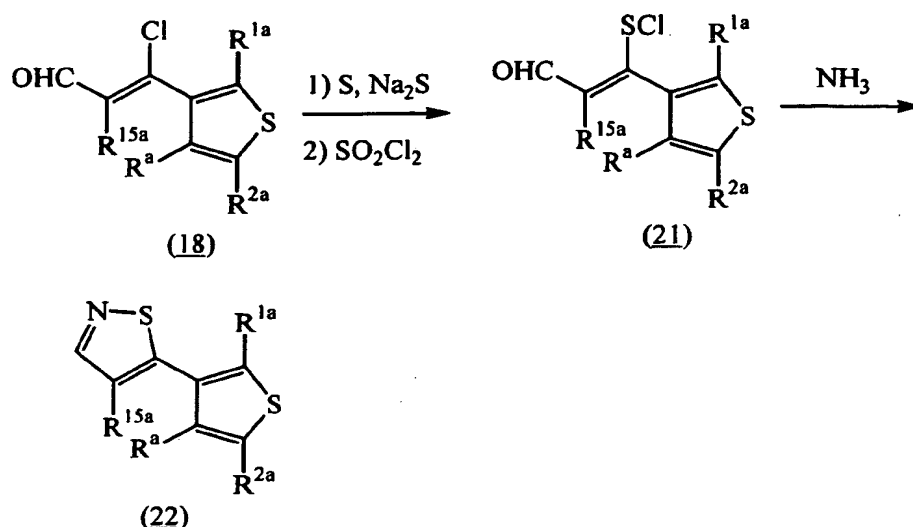
化合物(18)と、化合物(19)のヒドロキシルアミン誘導体あるいはヒドラジン誘導体との反応により、化合物(20)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で塩基の存在下に有利に行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロ

ロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(18)に対し約1~約5モル当量が好ましく、ヒドロキシルアミンあるいはヒドラジン(19)の使用量は化合物(18)に対し約1~約5モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃で、約30分間~約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(20)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。

R^{2a}が-COOR^{16a}である化合物(20)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR^{2a}が-COOHである化合物(20)を製造することができ、また、R^{2a}が-COOHである化合物(20)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによってR^{2a}が-CONR^{17a}R^{18a}である化合物(20)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

[E' 法]

[化 3 1]



(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

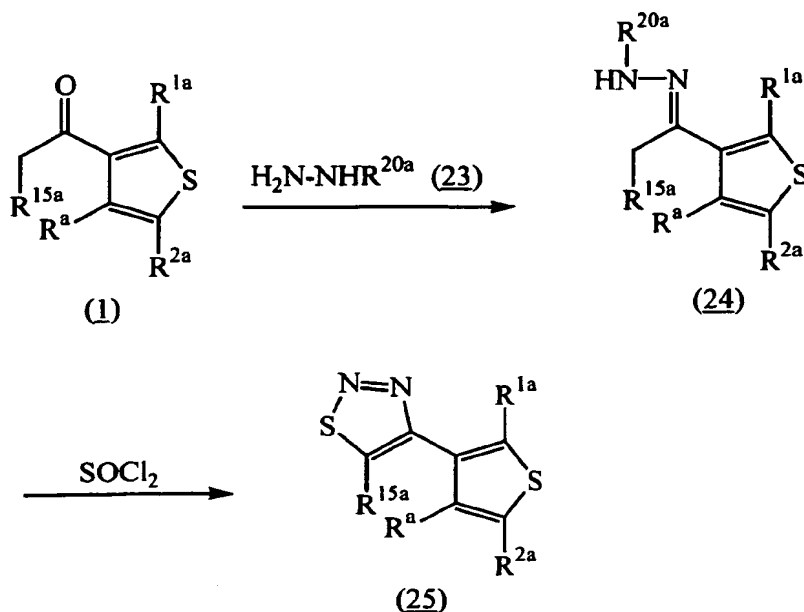
本法では、上記の化合物(18)を、適宜の溶媒中、硫黄および硫化ナトリウムとの反応に付し、次いで塩化スルフリルで処理することにより化合物(21)を製造する。該溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。硫黄および硫化ナトリウムの使用量は、化合物(18)に対しそれぞれ約1~約3モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約+180℃、特に約+30℃~約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる中間体の塩化スルフリル処理は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。塩化スルフリルの使用量は、化合物(18)に対し約1~約3モル当量が好ましい。反応温度は通常約-2

0℃～約+150℃、特に約0℃～約+100℃が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(21)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 5 化合物(21)と大過剰のアンモニアとの反応により、化合物(22)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類
- 10 あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。本反応は通常約-20℃～約+180℃、好ましくは約0℃～約+120℃で、約1時間～約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(22)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。
- 15 R^{2a} が $-COOR^{16a}$ である化合物(22)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによって R^{2a} が $-COOH$ である化合物(22)を製造することができ、また、 R^{2a} が $-COOH$ である化合物(22)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによって R^{2a} が $-CONR^{17a}R^{18a}$ である化合物(22)を製造することもできる。本反応は、化合物
- 20 (4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

[F' 法]

[化 3 2]



(式中、 R^{20a} はエトキシカルボニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。
その他の記号は、上記と同意義を有する。)

- 5 本法では、上記の化合物(1)を、適宜の溶媒中、化合物(23)のカルバジン酸エチルあるいはp-トルエンスルホニルヒドラジドとの反応に付し、化合物(24)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、
10 ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。カルバジン酸エチルあるいはp-トルエンスルホニルヒドラジド(23)の使用量は、化合物(1)に対し
15 それぞれ約1~約2モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約+180℃、特に約+30℃~約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(24)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによ

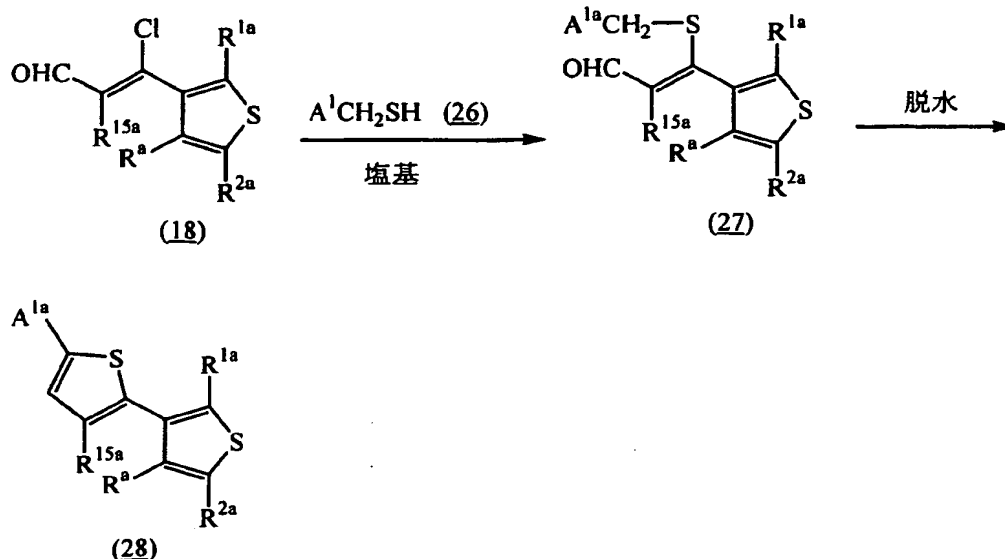
り単離精製することができる。

化合物(24)を塩化チオニルで処理することにより、化合物(25)を製造する。本反応は、適宜の溶媒中または無溶媒で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。本反応は通常約 -20°C ～約 $+180^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 0°C ～約 $+120^{\circ}\text{C}$ で、約1時間～約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(25)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。

R^{2a} が $-\text{COOR}^{16a}$ である化合物(25)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによって R^{2a} が $-\text{COOH}$ である化合物(25)を製造することができ、また、 R^{2a} が $-\text{COOH}$ である化合物(25)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによって R^{2a} が $-\text{CONR}^{17a}\text{R}^{18a}$ である化合物(25)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

[G' 法]

[化 3 3]



(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

- 本法では、上記の化合物 (18) を、適宜の溶媒中、塩基の存在下に、化合物 (26) のチオールとの反応に付し、化合物 (27) を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基

の使用量は化合物(18)に対し約1～約5モル当量が好ましく、チオール(26)の使用量は化合物(18)に対し約1～約3モル当量が好ましい。本反応は通常約0℃～約+180℃、好ましくは約+30℃～約+120℃で、約1時間～約50時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(27)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

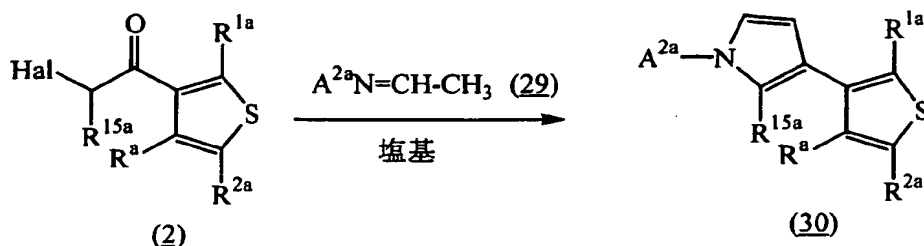
上記の反応中、部分的に化合物(28)を生成する場合もあるが、通常は化合物(27)をアルドール型の脱水縮合反応に付して化合物(28)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該脱水反応剤としては、例えば無水酢酸、プロピオン酸無水物、酪酸無水物、イソ酪酸無水物などの低級カルボン酸無水物類、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸類、アミン類(ピロリジン、ピペリジンなど)とカルボン酸類(酢酸、安息香酸など)との混合物などが適宜選択して用いられる。脱水反応剤の使用量は、化合物(27)に対し触媒量ないし大過剰で、反応温度は通常約0℃～約+180℃、特に約+30℃～約+120℃が好適であり、反応時間は約1時間～約50時間である。このようにして得られる化合物(28)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどによりそれぞれ単離精製することができる。

R^{2a} が $-COOR^{1a}$ である化合物(28)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによって R^{2a} が $-COOH$ である化合物(28)を製造することができ、また、 R^{2a} が $-COOH$ である化合物(28)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによって R^{2a} が $-CONR^1$

7^aR^{18a}である化合物(28)を製造することもできる。本反応は、化合物(4')から化合物(5)を導く反応、化合物(5)から化合物(7)を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

5 [H' 法]

[化34]



(式中の各記号は、上記と同意義を有する。)

10 本法では、上記の化合物(2)を、適宜の溶媒中、塩基の存在下に、化合物(29)のイミンとの反応に付し、化合物(30)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類あるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えばリチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミドなどの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(2)に対し約1～約2モル当量が好ましく、イミン(29)の使用量は化合物(2)に対し約1～約2モル当量が好ましい。本反応は、まずイミン(29)を塩基で処理した後、化合物(2)を加えることにより有利に行われる。反応温度は通常約-80℃～約+100℃、好ましくは約-80℃～約+30℃で、反応時間は約30分間～約24時間である。このようにして得られる化合物(30)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

20 R^{2a}が-COOR^{16a}である化合物(30)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによってR^{2a}が-COOHである化合物(30)を製造することができ、また、R^{2a}が-COOHである化合物(30)を自体公知の

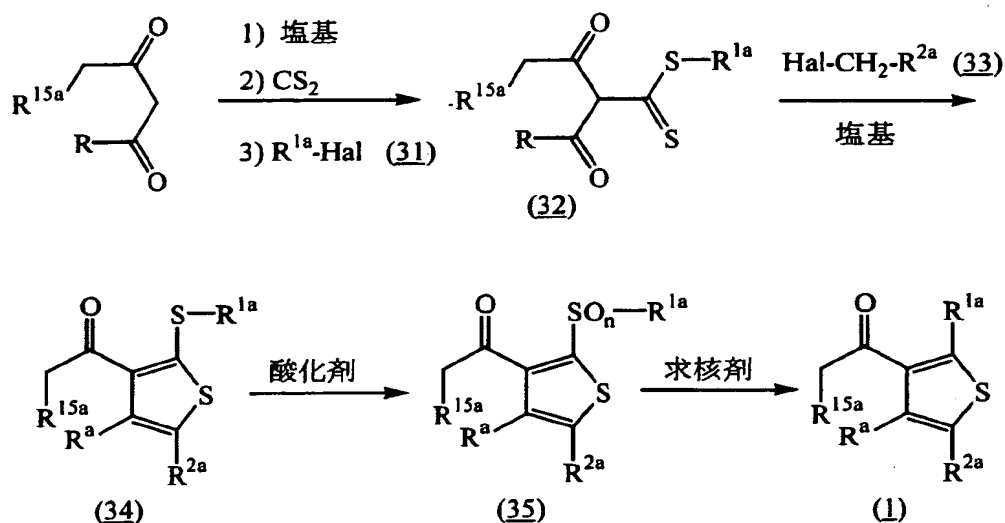
アミド化反応〔化合物（６）との反応〕に付すことによって R^{2a} が $-\text{CONR}^{17a}R^{18a}$ である化合物（３０）を製造することもできる。本反応は、化合物（４'）から化合物（５）を導く反応、化合物（５）から化合物（７）を導く反応と同様な条件下で行うことができる。

5

例えば、化合物（Ⅰa）は、次のⅠ'法に従っても製造できる。

〔Ⅰ'法〕

〔化３５〕



(式中、nは1または2を示し、その他の各記号は、上記と同意義を有する。)

10

本法では、まず1, 3-ジケトンを経塩基、二硫化炭素およびハロゲン化炭化水素（31）の順で処理して、化合物（32）のジチオエステルを製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナト

15

リウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどのアルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられる。これら塩基の使用量は1,3-ジケトンに対し約1~約2モル当量が好ましく、二硫化炭素の使用量は1,3-ジケトンに対し約1~約2モル当量が好ましく、ハロゲン化炭化水素(31)の使用量は1,3-ジケトンに対し約1~約2モル当量、特に約1モル当量が好ましい。本反応は通常約-80℃~約+150℃、好ましくは約-20℃~約+100℃で、約1時間~約24時間かけて行われる。このようにして得られる化合物(32)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

化合物(32)を、適宜の溶媒中、塩基の存在下に一般式(33)で表されるハロゲン化炭化水素との反応に付すことにより、化合物(34)を製造する。該溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、2-メトキシエタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、酢酸エチルあるいはこれらの混合溶媒などが挙げられる。該塩基としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどのアルカリ土類金属水酸化物、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどのアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウムなどのアルカリ金属水素リン酸塩、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの

アルカリ金属水素化物、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどのアミン類などの塩基が適宜選択して用いられ、これら塩基の使用量は化合物(32)に対し約1~約10モル当量、特に約1~約5モル当量が好ましく、

5 ハロゲン化炭化水素(33)の使用量は化合物(32)に対し約1~約2モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約+180℃、好ましくは約+30℃~約+120℃であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(1)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

10 化合物(34)を酸化反応に付すことにより、化合物(35)を製造する。本反応に用いる酸化剤としては、過酢酸、過トリフルオロ酢酸、m-クロロ安息香酸等の過酸類、過マンガン酸カリウム、酸化クロム等の酸化金属、過酸化水素等が用いられる。本反応では、化合物(34)に対して酸化剤を1ないし10モル当量、好ましくは1ないし3モル当量用いる。

15 この反応に用いる溶媒としては、該反応を阻害しないものであれば何れでも良く、例えばn-ヘキサン、N-ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、ジクロロメタンクロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、アセトン、2-ブタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロヘキノン等のケトン類などが挙げられ、ジクロロメタンクロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類が好ましい。これらの溶媒は、単独あるいは二種以上の混合系として用いられる。

20

25

本反応は、反応温度0℃ないし120℃、好ましくは20ないし80℃で、1ないし24時間、好ましくは2ないし6時間反応させることにより行われる。このようにして得られる化合物(35)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、

減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

次に、化合物(35)を種々の求核試剤との反応に付すことにより、化合物

- 5 (1)を製造する。該求核試剤としては、例えば、金属フェノレート、金属アルコレート、グリニャール試薬、アルキル金属試薬、アリール金属試薬、チオアルコレート、アミンなどが用いられる。また、本反応においては、場合によっては塩基を添加したほうが好ましい。使用する塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ土類金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナ
- 10 トリウム、フッ化セシウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等のアルカリ金属塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム等の金属水素リン酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ピリジン、N-メチルモルホリン等のアミン類が挙げられる。

- 15 求核試剤の使用量は、化合物(35)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。塩基を用いる場合の使用量は、化合物(35)に対し、好ましくは約1～約5モル当量である。

- 本反応は、通常、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジ
- 20 オキサンなどのエーテル類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリドンなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。

- 25 反応温度は、通常、約-70～約150℃、好ましくは約-20～約100℃である。

反応時間は、通常、約0.5～約24時間である。

このようにして得られる化合物(1)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離

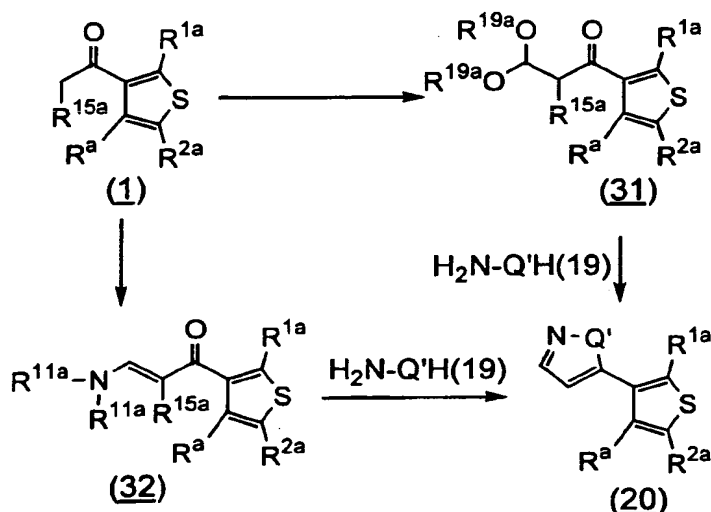
精することができる。

R^{2a} が $-COOR^{16a}$ である化合物(1)を自体公知の酸またはアルカリ加水分解反応に付すことによって R^{2a} が $-COOH$ である化合物(1)を製造することができ、また、 R^{2a} が $-COOH$ である化合物(1)を自体公知のアミド化反応[化合物(6)との反応]に付すことによって R^{2a} が $-CONR^{17a}R^{18a}$ である化合物(1)を製造することもできる。

[J' 法]

化合物(20)は以下の方法によっても合成できる。

[化36]



[式中、 R^{19a} および R^{20a} は、各々、水素原子または R^{1a} で例示したと同様なそれぞれ置換されていてもよい炭化水素残基もしくは複素環基を示し、その他の各記号は、上記と同意義を有する。]

本法では、上記の化合物(1)を塩基の存在下、オルト蟻酸トリアルキルおよび三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体との反応に付すことにより化合物(31)を製造する。塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基が用いられる。溶媒としては、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類が好ましい。オルト蟻酸トリアルキル、三フッ化ホウ素—ジエチルエーテル錯体および塩基の使用量は、化合物(1)に

対し約1～約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約 -70°C ～約 60°C 、特に -50°C ～ 30°C が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。

このようにして得られる化合物(31)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

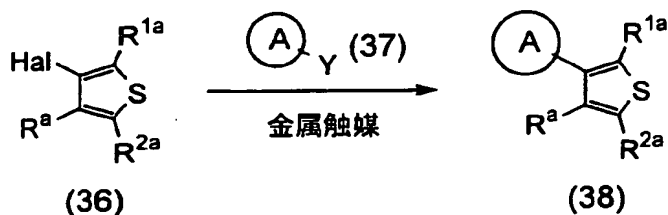
化合物(1)をN,N-ジメチルホルムアミドジアルキルアセタールまたはトリスジアルキルアミノメタンと反応することにより、化合物(32)を製造する。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。該溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。

このようにして得た化合物(31)および化合物(32)を化合物(19)のヒドロキシルアミン誘導体またはヒドラジン誘導体と反応することにより、化合物(20)を製造する。また、本反応系に酸を添加することにより反応が促進されることがある。用いる酸としては、上記の無機酸や有機酸が用いられる。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。該溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。酸の使用量は、化合物(1)に対し約0.1～約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約 0°C ～約 120°C 、特に 50°C ～ 100°C が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。このようにして得られる化合物(20)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

化合物(Ia)は以下に示す方法によっても、合成できる。

[K' 法]

[化 3 7]



[式中の記号は、上記と同意義を有する。Yはボロン酸、ボロン酸エステル、亜鉛ハライド、銅ハライド、トリアルキルスズまたはトリフレートを示す。]

本法の原料化合物(36)は文献[W02000047578、E P 676395、及びモナッシュ
 5 ユエフト フュール ケミッシ(Monatshefte fur Chemie)、120巻、65頁(1987
 年)]公知の化合物をそのまま利用するか、それらに記載の方法またはそれらに準
 ずる方法により製造できる。

化合物(36)を金属触媒の存在下に、5～7員環にY(ボロン酸、ボロン酸
 エステル、またはトリフレート)が結合した化合物(37)を反応させることに
 10 より、化合物(38)を製造する。

本反応で使用する金属触媒としては、一般にアリアルカップリングで用いられる
 金属触媒が挙げられる。例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジ
 ウム(0)、ジクロロパラジウム(II)、ジアセトキシパラジウム(II)、テトラキス
 (トリフェニルホスフィン)ニッケル(0)、ジクロロニッケル(II)、ジアセトキ
 15 シニッケル(II)、第一塩化銅、第二塩化銅等が用いられる。場合によっては、さ
 らにホスフィン(例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等)を
 添加するのが好ましい。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。溶媒と
 しては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテ
 ル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホ
 20 ルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が
 好ましい。化合物(37)の使用量は、化合物(36)に対しそれぞれ約1～約
 5モル当量が好ましい。金属触媒の使用量は、化合物(36)に対しそれぞれ約
 0.1～約1モル当量が好ましい。反応温度は通常約-70℃～約150℃、特
 25 に20℃～80℃が好適であり、反応時間は約1時間～約24時間である。この

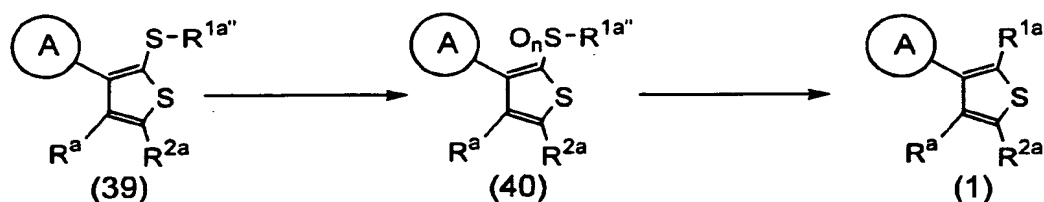
ようにして得られる化合物(38)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 5 また、化合物(Ia)の R^{1a} の変換は以下の方法によっても行うことができる。

[L'法]

一般式(Ia)において、 R^{1a} が置換されていてもよい炭化水素残基、複素環基、水酸基、またはアミノ基の化合物は以下の方法によって製造される。

- 10 [化38]



[式中、 $R^{1a''}$ は置換されていてもよい炭化水素残基を示し、その他の各記号は、上記と同意義を有する。]

- すなわち、化合物(34)からA'法からK'法により製造可能な化合物(39)のスルファニル基を酸化条件に付すことにより、スルフィニル化合物またはスルホニル化合物(40)を製造する。本酸化反応に使用される酸化剤としては、
 15 過酸化水素、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、過トリフルオロ酢酸、過マンガン酸カリウム、酸化クロム等が使用される。本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、
 20 四塩化炭素等のハロゲン化炭素類が好ましい。酸化剤の使用量は、化合物(39)に対し約1~約10モル当量が好ましい。反応温度は通常約0℃~約100℃、特に0℃~50℃が好適であり、反応時間は約1時間~約24時間である。このようにして得られる化合物(40)は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製
 25 することができる。

次に、化合物（４０）に対し必要に応じて塩基の存在下に求核剤を反応させることにより、化合物（１）を製造する。求核剤としては、グリニャール試薬、有機リチウム試薬等の有機金属試薬、芳香族アルコール、脂肪族アルコール等のアルコール類、芳香族アミン、脂肪族アミン等のアミン類を用いることができる。

5 塩基としては、上記の無機塩基および有機塩基を使用することができる。

本反応は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中または無溶媒で行われる。溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、

10 N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド類が好ましい。求核剤および塩基の使用量は、化合物（３９）に対しそれぞれ約１～約１０モル当量が好ましい。反応温度は通常約－７０℃～約１００℃、特に－２０℃～５０℃が好適であり、反応時間は約１時間～約２４時間である。このようにして得られる化合物（１）は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、
15 再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

上記製造法で用いられる、あるいは得られる全ての化合物は、特に明記がなくとも対応する塩を含むものとし、自体公知の方法あるいはそれに準じる方法により、相互に変換することができる。

20

本発明で用いられる化合物またはその塩が不斉分子である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

25

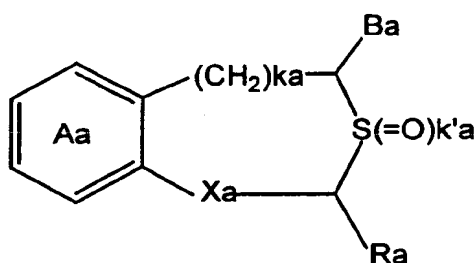
本発明で用いられる化合物またはその塩は、例えば、溶媒抽出、減圧濃縮、結晶化、再結晶、蒸留、クロマトグラフィーなどの手段により、単離・精製することができる。

本発明で用いられる化合物またはその塩の製造において、得られる化合物またはその塩は、反応液のままあるいは十分に精製することなく、次の工程に用いて

も良い。

水不溶性または水難溶性薬物におけるベンゾチオピランまたはベンゾチエピン誘導体としては、例えば、特開平3-232880号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第376197号公報）、特開平4-364179号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第460488号公報）および特開平8-231569号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第719782号公報）および特開平2000-72678号公報（WO00/09100号公報）等に記載の化合物またはその塩が挙げられるが、なかでも、式（X）：

10 [化31]



15 [式中、環Aaは置換されていてもよいベンゼン環を、Raは水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、Baはエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基を、Xaは-CH(OH)-または-CO-を、kaは0または1を、k'aは0、1または2を示す。]で示される化合物〔以下、化合物（X）と称することもある〕またはその塩が好ましい。

上記式（X）において、環Aaで示される置換されていてもよいベンゼン環における置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、置換されていてもよいアミノ基、アシル基、モノーまたはジールコキシホスホリル基、ホスホノ基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基または置換されていてもよい芳香族複素環基が用いられ、これらの置換基は同一または異なって1ないし4個、好ましくは1ないし2個、ベンゼン環上に置換していてもよい。

該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が用いられる。

該「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシル等）、炭素数3～7のシクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル等）等が用いられ、これらは、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ヘキシルオキシ等）、モノ-またはジ-C₁～6アルコキシホスホリル基（例えば、メトキシホスホリル、エトキシホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなど）、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。

置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、メトキシエチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、2,2-ジエトキシエチル、2-ジエトキシホスホリルエチル、ホスホノメチル等が挙げられる。

該「置換されていてもよい水酸基」における置換された水酸基としては、例えばアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が用いられる。

該「アルコキシ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシまたはノニルオキシ等）、炭素数4～6のシクロアルコキシ基（例、シクロブトキシ、シクロペントキシまたはシクロヘキシルオキシ等）等が用いられる。

該「アルケニルオキシ基」としては、好ましくは炭素数2～10のアルケニルオキシ基、例えばアリルオキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-

ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシまたは2-シクロヘキセニルメトキシ等が用いられる。

該「アラルキルオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～19のアラルキルオキシ基、さらに好ましくは炭素数7～14のアリール-炭素数1～4のアルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ等）が用いられる。

該「アシルオキシ基」としては、好ましくはアルカノイルオキシ基、例えば炭素数2～10のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、n-ブチリルオキシ、ヘキサノイルオキシ等）が用いられる。

該「アリールオキシ基」としては、好ましくは炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ビフェニルオキシ等）が用いられる。これらの基はさらに、例えば上記したと同様のハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノ-またはジ-C₁-6アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換された水酸基の具体例としては、例えばトリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ジフルオロメトキシ、2-メトキシエトキシ、4-クロロベンジルオキシ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エトキシ等が挙げられる。

該「置換されていてもよいメルカプト基」における置換されたメルカプト基としては、例えばアルキルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基等が用いられる。

該「アルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数1～10のアルキルチオ基（例、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等）、炭素数4～6のシクロアルキルチオ基（例、シクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等）等が用いられる。

該「アラルキルチオ基」としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキルチオ基、さらに好ましくは炭素数6～14のアリール-炭素数1～4のアルキルチオ基、例えばベンジルチオまたはフェネチルチオ等が用いられる。

該「アシルチオ基」としては、好ましくはアルカノイルチオ基、例えば炭素数

2～10のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、n-ブチリルチオ、ヘキサノルチオ等）が用いられる。

これらの基はさらに例えば、上記したと同様のハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたメルカプト基の具体例としては、例えばトリフルオロメチルチオ、2,2,2-トリフルオロエチルチオ、2-メトキシエチルチオ、4-クロロベンジルチオ、3,4-ジクロロベンジルチオ、4-フルオロベンジルチオ、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチルチオ等が挙げられる。

該「置換されていてもよいアミノ基」における置換されたアミノ基の置換基としては、上記したと同様の炭素数1～10のアルキル基、炭素数2～10のアルケニル基（例、アリル、ビニル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等）、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチル等）または炭素数7～19のアラルキル基（例、ベンジル、フェネチル等）が1個または、同一または異なって2個用いられ、これらの置換基は上記したと同様のハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基、モノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等で置換されていてもよい。

置換されたアミノ基の具体例としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノまたはN-メチル-N-フェニルアミノ、N-メチル-N-(4-クロロベンジル)アミノ、N,N-ジ(2-メトキシエチル)アミノ等が挙げられる。

該「アシル基」としては、有機カルボン酸アシル基または炭素数1～6の炭化水素基〔例、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、n-プロピル、ヘキシル等）、フェニル等〕を有するスルホン酸アシル基等が用いられる。該「有機カルボン酸

アシル基」としては、例えばホルミル、炭素数1～10のアルキルカルボニル基（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等）、炭素数2～10のアルケニルカルボニル基（例、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル等）、炭素数6～14のアリールカルボニル基（例、ベンゾイル等）、炭素数7～19のアラルキルカルボニル基（例、ベンジルカルボニル、ベンズヒドリルカルボニル等）、5または6員芳香族複素環カルボニル基（例、ニコチノイル、4-チアゾリルカルボニル等）、5または6員芳香族複素環アセチル基（例、3-ピリジルアセチル、4-チアゾリルアセチル等）が用いられる。該「炭素数1～6の炭化水素基を有するスルホン酸アシル基」としては、例えばメタンスルホニル、エタンスルホニル等が用いられる。これらの基はさらに置換基、例えば上記したと同様のハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基等で1～3個置換されていてもよい。アシル基の具体例としては、例えばトリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、4-メトキシブチリル、3-シクロヘキシルオキシプロピオニル、4-クロロベンゾイル、3,4-ジメトキシベンゾイル等が挙げられる。

該「モノーまたはジアルコキシホスホリル基」としては、例えばメトキシホスホリル、エトキシホスホリル、プロポキシホスホリル、イソプロポキシホスホリル、ブトキシホスホリル、ペンチルオキシホスホリル、ヘキシルオキシホスホリル等のモノー C_{1-6} アルコキシホスホリル基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、ジブトキシホスホリル、ジペンチルオキシホスホリル、ジヘキシルオキシホスホリル等のジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基等が用いられる。好ましくはジ- C_{1-6} アルコキシ基、例えばジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、ジプロポキシホスホリル、ジイソプロポキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル、ジブトキシホスホリル等が用いられる。

該「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、好ましくは炭素数6～14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル等が

用いられ、これらは上記したと同様の炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたアリール基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル等が挙げられる。

該「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、好ましくは炭素数7～19のアラルキル基、例えばベンジル、ナフチルエチル、トリチル等が用いられ、芳香環上に上記した炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基等で1～3個置換されていてもよい。置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、4-シクロヘキシルベンジル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチルエチル等が挙げられる。

該「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基としては、好ましくは窒素原子、酸素原子および／または硫黄原子を1～4個有する5～6員芳香族複素環基、例えばフリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等が用いられ、これらの基は上記した炭素数1～10のアルキル基、ハロゲン原子、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ等で1～3個置換されていてもよい。

2個のアルキル基がベンゼン環A a上で互いに隣接して置換されている場合、互いに連結して式： $-(CH_2)_{ma}-$ 〔式中、maは3～5の整数を示す〕で表わされるアルキレン基（例、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン等）を形成してもよく、2個のアルコキシ基が互いに隣接して置換されている場合、式： $-O-(CH_2)_{na}-O-$ 〔式中、naは1～3の整数を示す〕で表されるアルキレンジオキシ基（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ等）を形成してもよい。このような場合は、ベンゼン環の炭素原子とともに5～7員環が形成される。

上記式 (X) において、R a は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R a で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、アルキル基（好ましくは、炭素数 1～10 のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられる。）、上記したと同様のアルケニル基（好ましくは炭素数 2～10 のアルケニル基）、さらに、それぞれ上記したと同様の、アリール基（好ましくは炭素数 6～14 のアリール基）、アラルキル基（好ましくは炭素数 7～19 のアラルキル）等が用いられる。炭化水素基上の置換基としては、5～6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、チアジアゾリル等）、上記したと同様のハロゲン原子、上記したと同様のジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル基、ホスホノ基等が用いられる。

上記式 (X) において、B a はエステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基を示す。

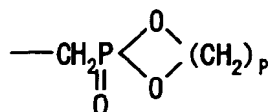
B a で示される「エステル化されていてもよいカルボキシル基」におけるエステル化されたカルボキシル基としては、例えばアルコキシカルボニル基、好ましくは C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等）、アリールオキシカルボニル基、好ましくは C₆₋₁₄アリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル等）、アラルキルオキシカルボニル基、好ましくは C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）等が用いられる。

B a で示される「アミド化されていてもよいカルボキシル基」におけるアミド化されたカルボキシル基は、好ましくは、式：-CON(R a¹)(R a²)〔式中、R a¹、R a²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい 5～7 員複素環基を示す。〕で表される置換されていてもよいカルバモイル基が挙げられる。

$R a^1$ 、 $R a^2$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、アルキル基、好ましくは炭素数1～10のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、
 5 オクチル、ノニル、デシル等）、アルケニル基、好ましくは炭素数2～10のアルケニル基（例、アリル、ビニル、2-ペンテン-1-イル、3-ペンテン-1-イル、2-ヘキセン-1-イル、3-ヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニル、2-メチル-2-プロペン-1-イル、3-メチル-2-ブテン-1-イル等）、アリール基、好ましくは炭素数6～14のアリー
 10 ル基（例、フェニル、ナフチル、アントリル等）、アラルキル基、好ましくは炭素数7～19のアラルキル基（例、ベンジル、ナフチルエチル、トリチル等）等が用いられ、これらの炭化水素基は、例えば(i)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、(ii)水酸基、(iii)炭素数1～6のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、
 15 ヘキシルオキシ等）、(iv)1個または、同一または異なって2個の炭素数1～6のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等）で置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ等）、(v)1個
 20 または、同一または異なって2個のアシル基（例、炭素数1～10のアルカノイル基等）で置換されたアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、(vi)1個または、同一または異なって2個の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基（例、カルバモイル、メチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等）、(vii) C_{1-6}
 25 アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等）、(viii)モノーまたはジ-アルコキシホスホリル基〔例、モノーまたはジ- C_{1-6} アルコキシホスホリル基（例えば、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、エチレンジオキシホスホリル等）等〕、(ix)モノーまたはジ-アルコキシホスホリルアルキル基〔例、モノーまたはジ- C_{1-6}

—₆アルコキシホスホリル—C₁₋₃アルキル基（例、メトキシホスホリルメチル、エトキシホスホリルメチル、メトキシホスホリルエチル、エトキシホスホリルエチル、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジメトキシホスホリルエチル、ジエトキシホスホリルエチル等）等]、(x)式

5 [化32]



[式中、pは2ないし4の整数を示す。]、

(xi)ホスホノ基、(xii)芳香族複素環基（上記と同意義）等で1～3個置換されていてもよい。

10

R a¹、R a²で示される「置換されていてもよい5～7員複素環基」における5～7員複素環基としては、例えば1個の硫黄原子、窒素原子または酸素原子を含む5～7員複素環基、2～4個の窒素原子を含む5～6員複素環基、1～2個の窒素原子および1個の硫黄原子または酸素原子を含む5～6員複素環基が用いられ、これらの複素環基は2個以下の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環と縮合していてもよい。該「置換されていてもよい5～7員複素環基」が有していてもよい置換基としては、上記R a¹およびR a²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基が有していてもよい置換基と同様のものが1ないし4個用いられる。

15

20

R a¹、R a²で示される5～7員複素環基の好ましい例としては、例えば2—ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、フリル、ピロリジニル、ベンゾチエニル、インドリル、イミダゾリジニル、ピペリジル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、ピリド[2,3-d]ピリミジル、ベンゾピラニル、1,8—ナフチリジル、キノリル、チエノ[2,3-b]ピリジル等が挙げられる。

25

R a¹とR a²は、互いに連結して式：-N(R a¹)(R a²) が5～7員環を形成していてもよく、このような環としては、例えばモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ホモピペラジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリン、ピラゾリン、イミダゾリン、イミダゾリジン、チアゾリジン、アゼピン等が挙げられる。

R a¹およびR a²で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の好ましい例である置換されたアルキル基の具体例としては、例えばトリフルオロメチル、トリフルオロエチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2-ヒドロキシエチル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、2,2-ジメトキシエチル、2,2-ジエトキシエチル、2-ピリジルメチル、3-ピリジルメチル、4-ピリジルメチル、2-(2-チエニル)エチル、3-(3-フリル)プロピル、2-モルホリノエチル、3-ピロリルブチル、2-ピペリジノエチル、2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N-メチル-N-エチルアミノ)エチル、2-(N,N-ジイソプロピルアミノ)エチル、5-(N,N-ジメチルアミノ)ペンチル、N,N-ジメチルカルバモイルエチル、N,N-ジメチルカルバモイルペンチル、エトキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルエチル、tert-ブトキシカルボニルプロピル、2-ジエトキシホスホリルエチル、3-ジプロポキシホスホリルプロピル、4-ジブトキシホスホリルブチル、エチレンジオキシホスホリルメチル、2-ホスホノエチル、3-ホスホノプロピル等、置換されたアラルキル基の具体例としては、例えば4-クロロベンジル、3-(2-フルオロフェニル)プロピル、3-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシフェネチル、4-エチルベンジル、4-(3-トリフルオロメチルフェニル)ブチル、4-アセチルアミノベンジル、4-ジメチルアミノフェネチル、4-ジエトキシホスホリルベンジル、2-(4-ジプロポキシホスホリルメチルフェニル)エチル等、置換されたアリー

ル基の具体例としては、例えば4-クロロフェニル、4-シクロヘキシルフェニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-2-ナフチル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4,5-トリメトキシフェニル、6-メトキシ-2-ナフチル、4-(4-クロロベンジルオキシ)フェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-ブ

ロピオニルフェニル、4-シクロヘキサンカルボニルフェニル、4-ジメチルアミノフェニル、4-ベンゾイルアミノフェニル、4-ジエトキシカルバモイルフェニル、4-tert-ブトキシカルボニルフェニル、4-ジエトキシホスホリルフェニル、4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、4-(2-ジエトキシホスホリルエチル)フェニル、2-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、3-ジエトキシホスホリルメチルフェニル、4-ジプロポキシホスホリルフェニル、4-(2-ホスホノエチル)フェニル、4-ホスホノメチルフェニル、4-ホスホノフェニル等、置換された5～7員複素環基の具体例としては、例えば5-クロロ-2-ピリジル、3-メトキシ-2-ピリジル、5-メチル-2-ベンゾチアゾリル、5-メチル-4-フェニル-2-チアゾリル、3-フェニル-5-イソオキサゾリル、4-(4-クロロフェニル)-5-メチル-2-オキサゾリル、3-フェニル-1,2,4-チアジアゾール-5-イル、5-メチル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル、5-アセチルアミノ-2-ピリミジル、3-メチル-2-チエニル、4,5-ジメチル-2-フラニル、4-メチル-2-モルホリニル等が挙げられる。

上記のうち、環Aaは好ましくは同一または異なって、ハロゲン原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基および/または置換されていてもよいアミノ基の1またはそれ以上、より好ましくは1または2個で置換されていてもよいベンゼン環である。

より好ましい環Aaとしては、同一または異なって、ハロゲン原子、炭素数1～10（さらに好ましくは炭素数1～5）のアルキル基、炭素数1～10（さらに好ましくは炭素数1～5）のアルコキシ基、式： $-O-(CH_2)_{n_a}-O-$

〔式中、 n_a は1～3の整数を示す〕で表されるアルキレンジオキシ基および/または炭素数1～10（さらに好ましくは炭素数1～5）のアルキルチオ基の1または2個で置換されていてもよいベンゼン環である。

環Aaの特に好ましい例としては、式： $-O-(CH_2)_{n_a}-O-$ 〔式中、 n_a は1～3の整数を示す〕で表されるアルキレンジオキシ基で隣接する炭素原子が置換されたベンゼン環である。

R a は水素原子、C₁₋₆アルキル基（例えば、メチル、エチル等）またはフェニル基が好ましい。

B a は、例えばアルコキシカルボニル基および式：-CON(R a¹)(R a²)〔式中、R a¹、R a²はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい5～7員複素環基を示す〕で表される基などが好ましい。

R a¹およびR a²の好ましい例は、R a¹が水素原子または炭素数1～10のアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等）で、R a²がハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素等）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ等）、モノーまたはジアルコキシホスホリル（例、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリルなどのモノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル等）、モノーまたはジアルコキシホスホリルアルキル（例、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチルなどのモノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル-C₁₋₆アルキルなど）（ジ-C₁₋₆アルコキシにおけるジアルキルは、一緒になってC₁₋₆アルキレン基となってもよい）またはC₁₋₆アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等）で置換されていてもよいフェニルまたはフェニル-C₁₋₃アルキル基、あるいはフェニル基で置換されていてもよい1または2個の窒素原子あるいは1個の窒素原子と1個の硫黄原子をもつ5または6員環複素環基（例、ピリジル等）である。

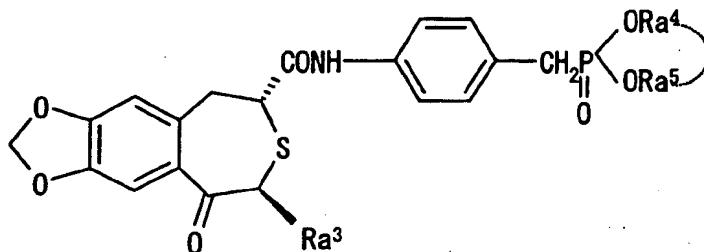
R a¹およびR a²のより好ましい例としては、R a¹が水素原子で、R a²がモノーまたはジ-C₁₋₆アルコキシホスホリル-C₁₋₃アルキルで置換されたフェニル基（例、4-ジエトキシホスホリルメチルフェニル等）である。

上記式(X)において、X a は-CH(OH)-または-CO-を示し、好ましくは、-CO-である。

上記式(X)において、k a は0または1、k' a は0、1または2を示し、好ましくはk a が1で、k' a は0の場合である。

化合物 (X) のさらに好ましい例としては、例えば式 (X I)

[化 3 3]



〔式中、 Ra^3 は C_{1-6} アルキル基を示し、 Ra^4 および Ra^5 はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を示すか、または一緒になって C_{1-6} アルキレン基を示す〕で表される光学活性ベンゾチエピン誘導体が挙げられる。

上記式 (X I) において、 Ra^3 、 Ra^4 および Ra^5 で示される「 C_{1-6} アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等のアルキル基が挙げられ、好ましくは、炭素数1ないし4のアルキル基が挙げられる。 Ra^4 および Ra^5 は一緒になって、 C_{1-6} アルキレン基を形成してもよく、この場合例えば、

[化 3 4]



〔式中、 p は2ないし4の整数を示す。〕で表すことができる。

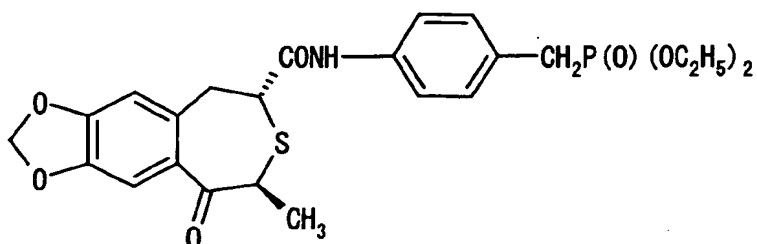
Ra^3 、 Ra^4 および Ra^5 としては、例えばそれぞれメチル、エチル等の炭素数1ないし4のアルキル基等が好ましい。

化合物 (II a) は、(2 R, 4 S) 配位の光学活性体であって、(2 S, 4 R) 配位の化合物を実質的に含まず、光学純度が100%に近いほど好ましいものである。

化合物 (II a) の特に好ましい例としては、例えば(2 R, 4 S)-(−)-N-

〔４－（ジエトキシホスホリルメチル）フェニル〕－１，２，４，５－テトラヒドロ－４－メチル－７，８－メチレンジオキシー－５－オキソ－３－ベンゾチエピン－２－カルボキサミド

〔化３５〕



5

またはその塩である。

本発明で用いられるベンゾチオピランもしくはベンゾチエピン誘導体の塩は、好ましくは薬理学的に許容される塩が用いられる。薬理学的に許容される塩としては、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩または塩基性若しくは酸性アミノ酸との塩等が用いられる。ベンゾチオピランもしくはベンゾチエピン誘導体の塩を形成させ得る塩としては、無機塩基としては、アルカリ金属（例、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例、カルシウム、マグネシウム等）が、有機塩基としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、ジエタノールアミン等が、無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸等が、有機酸としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸等が、塩基性または酸性アミノ酸としては、例えばアルギニン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸等が用いられる。

10

15

20

なお、本発明で用いられるベンゾチオピランもしくはベンゾチエピン誘導体またはその塩は、例えば、特開平３－２３２８８０号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第３７６１９７号公報）、特開平４－３６４１７９号公報（ヨーロッパ特許出願公開公報第４６０４８８号公報）、特開平８－２３１５６９号公報（ヨー

25

ロッパ特許出願公開公報第719782号公報)に記載された方法と同一の方法、これらと類似の方法またはこれらに準じた方法により製造することができる。

本発明で用いられる濡れ性改善剤(wetting agent)は薬理学的に許容される物であればよく、糖または糖誘導体、リン脂質、界面活性剤(アニオン性界面活性剤、カチオン性界面活性剤、非イオン性界面活性剤)、両親媒性高分子重合体、蛋白質、無機塩類、ポリエチレングリコール等が挙げられる。これらは1種で使用してもよく、または2種以上を適宜組み合わせ使用してもよい。

糖または糖誘導体としては、例えば、グルコース、フルクトース、ガラクトース、マンノース等の単糖類、マルトース、ラクトース、スクロース、トレハロース等の二糖類、デンプン、セルロース、マンニトール、カルボキシメチルセルロースまたはそのアルカリ金属塩、クロスカルメロースまたはそのアルカリ金属塩、カルボキシメチルスターチナトリウム、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースやヒドロキシプロピルメチルセルロース等のヒドロキシアルキルセルロース、メチルセルロースやエチルセルロース等のアルキルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等のヒドロキシアルキルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等のヒドロキシアルキルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース等のカルボキシアルキルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、スルフォブチル-βシクロデキストリン、G2-βシクロデキストリン、ヒアルロン酸またはそのアルカリ塩、プルラン、キチン、キトサンまたはその塩等が挙げられる。

リン脂質としては、薬理学的に許容される物であればよく、例えば、卵黄や大豆あるいはその他の動植物の組成に由来する、レシチン、フォスファチジルコリン、フォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジン酸、フォスファチジルグリセロール、フォスファチジルイノシトール、フォスファチジルセリン、スフィンゴミエリン等、またはこれらの水素添加物；全合成あるいは半合成的に得られる高純度のフォスファチジルコリン、フォスファチジルエタノールアミン、フォスファチジン酸、フォスファチジルグリセロール、フォスファチジルイノシ

トール、フォスファチジルセリン、スフィンゴミエリン等；さらにはこれらのリン脂質の誘導体、例えばポリエチレングリコール等を修飾したフォスファチジルエタノールアミン等が挙げられる。

- 5 上記フォスファチジルコリンとしては、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジルコリン、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジルコリン（例えば、ジステアロイルフォスファチジルコリン、ジパルミトイルフォスファチジルコリン、ジミリストイルフォスファチジルコリン、ジラウロイルフォスファチジルコリン、ジオレオイルフォスファチジルコリン、1-ミリストイル-2-パ
10 ルミトイルフォスファチジルコリン、1-パルミトイル-2-ミリストイルフォスファチジルコリン、1-パルミトイル-2-ステアロイルフォスファチジルコリン、1-ステアロイル-2-パルミトイルフォスファチジルコリン等）が用いられる。

- 15 上記フォスファチジルエタノールアミンとしては、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジルエタノールアミン、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジルエタノールアミン（例えば、ジパルミトイルフォスファチジルエタノールアミン、ジミリルトイルフォスファチジルエタノールアミン等）が用いられる。

- 20 上記フォスファチジン酸としては、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジン酸、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジン酸（例えば、ジパルミトイルフォスファチジン酸、ジミリストイルフォスファチジン酸等）が用いられる。

- 25 上記フォスファチジルグリセロールとしては、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジルグリセロール、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジルグリセロール（例えば、ジステアロイルフォスファチジルグリセロール、ジパルミトイルフォスファチジルグリセロール、ジミリストイルフォスファチジルグリセロール、ジラウロイルフォスファチジルグリセロール、ジオレオイルフォスファチジルグリセロール等）が用いられる。

上記フォスファチジルイノシトールは、フォスファチジルイノシトールのみな

らず、その1リン酸および2リン酸等であってもよく、フォスファチジルイノシトールとしては、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジルイノシトール、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジルイノシトールが用いられる。

5 上記フォスファチジルセリンとしては、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジルセリン、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジルセリン（例えば、ジパルミトイルフォスファチジルセリン、ジミリストイルフォスファチジルセリン、ブレインフォスファチジルセリン等）が用いられる。

10 上記スフィンゴミエリンとしては、好ましくは C_{12-26} ジアシルスフィンゴミエリン、より好ましくは C_{14-18} ジアシルスフィンゴミエリン（例えば、ブレインスフィンゴミエリン、ジパルミトイルスフィンゴミエリン、ジステアロイルスフィンゴミエリン等）が挙げられる。

レシチンの水素添加物を得る際の、水素添加は自体公知の方法により行うことができる。

15 リン脂質としては、ポリエチレングリコールで修飾されていないリン脂質が好ましい。

リン脂質としては、好ましくは C_{12-26} アシル基を有するリン脂質、より好ましくは C_{14-18} アシル基を有するリン脂質、さらに好ましくは C_{12-26} アシル基を2個有するリン脂質、とりわけ好ましくは C_{14-18} アシル基を2個有するリン脂質が用いられる。なかでも、好ましくは C_{12-26} ジアシルフォスファチジルコリン、より好ましくは C_{14-18} ジアシルフォスファチジルコリン（例えば、ジステアロイルフォスファチジルコリン、ジパルミトイルフォスファチジルコリン、ジミリストイルフォスファチジルコリン、ジラウロイルフォスファチジルコリン、ジオレオイルフォスファチジルコリン、1-ミリストイル-2-パルミトイルフォスファチジルコリン、1-パルミトイル-2-ミリストイルフォスファチジルコリン、1-パルミトイル-2-ステアロイルフォスファチジルコリン、1-ステアロイル-2-パルミトイルフォスファチジルコリン等）が挙げられる。

20

25

界面活性剤としては、非イオン性界面活性剤、アニオン界面活性剤、カチオン

界面活性剤、両性界面活性剤、天然物由来の界面活性剤などが用いられる。

非イオン性界面活性剤としては、高級アルコールエチレンオキシド付加物、アルキルフェノールエチレンオキシド付加物、脂肪酸エチレンオキシド付加物、多価アルコール脂肪酸エステルエチレンオキシド付加物、高級アルキルアミンエチレンオキシド付加物、脂肪酸アミドエチレンオキシド付加物、油脂のエチレンオキシド付加物、グリセリン脂肪酸エステル、ペンタエリスリトールの脂肪酸エステル、多価アルコールのアルキルエーテル、アルカノールアミン類の脂肪酸アミド、などが用いられる。

非イオン性界面活性剤の中でも、例えば、ソルビトールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油 (polyethoxylated castor oil)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 (polyethoxylated hydrogenated castor oil)、ポリオキシエチレンポリプロピレングリコール共重合体、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステルなどが好ましく用いられる。ソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、モノステアリン酸ソルビタン (商品名：SS-10、日光ケミカルズ (株))、セスキオレイン酸ソルビタン (商品名：S0-15、日光ケミカルズ (株))、トリオレイン酸ソルビタン (商品名：S0-30、日光ケミカルズ (株)) などが好適である。ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、特に、ポリソルベート 20 (商品名：TL-10、日光ケミカルズ (株))、40 (商品名：TP-10、日光ケミカルズ (株))、60 (商品名：TS-10、日光ケミカルズ (株))、80 (商品名：T0-10、日光ケミカルズ (株)) などが好適である。ポリエチレングリコール脂肪酸エステルとしては、特に、モノラウリン酸ポリエチレングリコール (10E.O.) (商品名：MYL-10、日光ケミカルズ (株)) などが好適である。ショ糖脂肪酸エステルとしては、特に、ショ糖パルミチン酸エステル類 (例えば商品名：S-1670、三菱化学フーズ (株))、ショ糖ステアリン酸エステル類 (例えば商品名：P-1670、三菱化学フーズ (株)) などが好適である。ポリオキシエチレンヒマシ油 (polyethoxylated castor oil) としては、特に、ポリオキシエチレングリセロールトリリシノレート 35 (Polyoxy 35 Castor Oil、商品名クレモ

ホールELもしくはEL-P、ビーエーエスエフジャパン（株））などが好適である。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油（polyethoxylated hydrogenated castor oil）としては、特に、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 50

(Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 50)、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 (Polyoxyethylene Hydrogenated Castor Oil 60) などが好適である。
5 ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体（酸化エチレンと酸化プロピレンのブロック・コポリマー）としては、特に、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール（商品名：プルロニック F-68、BASF（株））、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール（商品名：プルロニック F-127、BASF（株））、プルロニック L-121 (BASF（株））
10 などが好適である。グリセリン脂肪酸エステルとしては、モノステアリン酸グリセリル（MGS シリーズ、日光ケミカルズ（株））などが好適である。ポリグリセリン脂肪酸エステルとしては、特に、テトラグリセリンモノステアリン酸（MS-310、阪本薬品工業（株））デカグリセリンモノラウリン酸（Decaglyn 1-L、日光ケミカルズ（株））などが好適である。
15

アニオン界面活性剤としては、例えば、硫酸エステル類（例、高級アルコール硫酸エステル塩、高級アルキルエーテル硫酸エステル塩、硫酸化油、硫酸化脂肪酸エステル、硫酸化脂肪酸、硫酸化オレフィン）、スルホン酸塩（例、アルキルベンゼンスルホン酸ナトリウム、油溶性アルキルベンゼンスルホン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩、イゲポン T 型、エアロゾル O T 型）、リン酸エステル類（例、高級アルコールエチレンオキサイド付加物のリン酸エステル塩）、ジチオリン酸エステル塩などが用いられる。

アニオン性界面活性剤の中でも、例えば、グリココール酸ナトリウムやデオキシコール酸ナトリウムなどの胆汁酸塩類やステアリン酸やカプリン酸ナトリウムなどの脂肪酸やその塩類、ラウリル硫酸ナトリウムなどが好適である。
25

カチオン界面活性剤としては、例えば、アミン塩型カチオン界面活性剤（例、高級アルキルアミンからつくられるアミン塩型カチオン界面活性剤、低高級アルキルアミンからつくられるアミン塩型カチオン界面活性剤）、第 4 級アンモニウ

ム塩型カチオン界面活性剤（例、高級アルキルアミンからつくられる第4級アンモニウム塩型カチオン界面活性剤、低高級アルキルアミンからつくられる第4級アンモニウム塩型界面活性剤、例えば、塩化ベンザルコニウムなど）などが用いられる。

- 5 両性界面活性剤としては、例えば、アミノ酸型両性界面活性剤、ベタイン型両性界面活性剤などが用いられる。

天然由来の界面活性剤としては、精製卵黄レシチン（商品名：PL-100H、キューピー（株））や水素添加大豆レシチン（商品名：レシノールS-10、日光ケミカルズ（株））などのレシチン類などが用いられる。

10

両親媒性高分子重合体としては、例えば、ポリビニルピロリドン等のポリアルケニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール共重合体（酸化エチレンと酸化プロピレンのブロック・コポリマー）（例えば、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール（商品名：プルロニック F-68、BASF（株））、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール（商品名：プルロニック F-127、BASF（株））、プルロニック L-121（BASF（株））、ポリアルキレングリコール（例、ポリエチレングリコール）などが挙げられる。

15

蛋白質としては、例えば、グリシン、フィブリン、コラーゲン、ゼラチン等が

20

無機塩類等としては、例えば、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ、酸化マグネシウムなどの無機塩類等が挙げられる。

25

また、本発明では、濡れ性改善剤に加えて、さらに所望により添加剤（例、親水性重合体、防腐剤、抗酸化剤など）が添加されていてもよい。

親水性重合体としては、例えばメタアクリル酸コポリマー（オイドラギット（登録商標）L-100-55）等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸の共重合体；メタアクリル酸コポリマーL、メタアクリル酸コポリマーS等のメタアクリ

ル酸メチルおよびメタアクリル酸の共重合体など、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテートなど、メタアクリル酸コポリマーRL、メタアクリル酸コポリマーRS等のアクリル酸エチルおよびメタアクリル酸メチルの少量の4級アンモニウムグループを含む共重合体、カルボキシビニルポリマー、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル、カンテン、ゼラチンなどが挙げられる。

防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

これらの添加剤は、単独で、または2種以上を混合して使用してもよい。また、添加剤の含量および濃度は、後述する濡れ性改善剤と同様の範囲であればよい。

本発明で用いられる有機溶媒は、水性溶媒に対して混和性の有機溶媒であれば特に限定されない。このような水性溶媒に対して混和性の有機溶媒は、水性溶媒の種類によっても異なるが、例えば、酸（例、酢酸、塩酸、硫酸）、アルコール類（例、メタノール、エタノール、ジエチルアルコール、グリセリン等）、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルフォキシド、酢酸エチル等が用いられる。これらは適宜の割合で混合して用いてもよい。

本発明で用いられる水性溶媒は、水不溶性または水難溶性薬物を含有する有機溶媒溶液に対して混和性のものであれば特に限定されない。該水性溶媒としては、水または、水と親水性有機溶媒との混合液が挙げられる。

親水性有機溶媒としては、例えば、 C_{1-3} アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール等）；アセトニトリル等が挙げられる。このような親水性有機溶媒は、水100重量部に対して、好ましくは約0～約50重量部、より好ましくは約0～約10重量部添加されてもよい。

本発明で用いられる水性溶媒としては、好ましくは水が用いられる。

懸濁性の良好な微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造において、有機溶媒中の濡れ性改善剤の含量は水不溶性または水難溶性薬物 100 重量部に対して、例えば約 0.01 ないし約 1000 重量、好ましくは約 0.1 ないし約 500 重量部、より好ましくは約 1 ないし約 200 重量部用いられる。水性溶媒中の濡れ性改善剤の濃度は、好ましくは約 0.0001% ないし約 20% (w/w) である。更に好ましくは約 0.001% ないし約 10% (w/w)、特に好ましくは約 0.005% ないし約 5% (w/w) である。また、濡れ性改善剤は有機溶媒および水性溶媒の両者に含有されていてもよく、この場合の使用する濡れ性改善剤全体の含量としては、水不溶性または水難溶性薬物 100 重量部に対して、約 0.01 ないし約 10000 重量部が好ましく、これを前述の割合になるように有機溶媒および水性溶媒の両者に振り分けて使用する。

有機溶媒中の水不溶性または水難溶性薬物の濃度は、好ましくは約 1 ないし約 1000 mg/mL、より好ましくは約 10 ないし約 500 mg/mL、さらに好ましくは約 10 ないし約 250 mg/mL である。

調製時に粘膜付着性ポリマー、例えばカルボキシビニルポリマー（商品名：ハイビスワコー、和光純薬工業（株）など）などを添加することにより、微粒薬物に粘膜付着性を付与することができる。また、アクリルポリマー（商品名：オイドラギット S100 などのオイドラギットシリーズ、樋口商会）を添加することにより、微粒薬物からの薬物の溶出制御を行うことができる。

以下に、微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造法の例を詳述する。

本法においては、少なくとも一方の溶媒に濡れ性改善剤が溶解した、水不溶性または水難溶性薬物を含有する水性溶媒混和性の有機溶媒溶液と、水性溶媒とを急速に混合する。該有機溶媒溶液と水性溶媒を混合する工程はいかなる方法でもよく、例えば、該有機溶媒溶液に水性溶媒を加える方法、水性溶媒に該有機溶媒溶液を加える方法、または該有機溶媒溶液と水性溶媒を他の容器に同時に移す方法等を含む。

有機溶媒溶液および水性溶媒の温度は、不溶性または水難溶性薬物が分解せず、かつ溶解できる温度であれば如何なる温度でもよい。製造を簡便にするために、

例えば、室温（１～３０℃）、あるいは常温（１５～２５℃）で行ってもよい。混合は、混合器〔例、スタティックミキサー（ノリタケカンパニー）〕内を圧空とともに通過させること、あるいは例えば密閉系で約０．１秒～６０分、好ましくは約１秒～３０分強く振盪すること（振盪攪拌）、あるいは超音波照射、タービン型攪拌器、ホモジナイザー〔例、ポリトロン（キネマチカ社）〕、高圧ホモジナイザー、プロペラ型攪拌機等を用いて行ってもよい。例えば、ホモジナイザーを用いる場合は５００ないし５００００rpmで約０．１秒ないし６０分間攪拌する。

この時の混合速度は、水不溶性または水難溶性薬物を含有する有機溶媒溶液を、約０．０００１～１００Ｌ／分、好ましくは約０．００１～１０Ｌ／分、さらに好ましくは約０．０１～１Ｌ／分の混合速度で、水性溶媒に対して混合する。

この時の水性溶媒の体積は、例えば、水不溶性または水難溶性薬物を含有する有機溶媒溶液の体積の約１～１０００倍、更に好ましくは約３～５００倍、特に好ましくは約５～１００倍、とりわけ好ましくは約５～５０倍から選ばれる。

得られた混合液を、必要により有機溶媒を除去してもよい。有機溶媒の除去は、通常用いられる方法が採用される。該方法としては、例えば、フィルターを用いてろ過するか、遠心操作後に上清を除去するか、プロペラ型攪拌機、あるいはマグネチックスターラーなどで攪拌しながら徐々に減圧して行うか、ロータリーエバポレーター等を用いて、真空度を調節しながら有機溶媒を除去するか、スプレードライヤー（噴霧乾燥機）の乾燥室内に噴霧し、極めて短時間内に溶媒を揮発させる方法等が挙げられる。このように有機溶媒を除去し、または同時に微粒の水不溶性または水難溶性薬物を固化させてもよい。その後、必要であれば、加温（要すれば減圧下）により、微粒の水不溶性または水難溶性薬物中の残留有機溶媒あるいは水性溶媒を更に除去してもよい。

以上のようにして製造された微粒の水不溶性または水難溶性薬物は、水不溶性または水難溶性薬物１００重量部に対し、約０．００１～１０重量部、好ましくは約０．０１～５重量部、より好ましくは約０．１～１重量部の濡れ性改善剤が含有または／および付着し、分散性が改善されている。なお濡れ性改善剤は、水

不溶性または水難溶性薬物に染み込んでいてもよく、また薬物表面に表在していてもよく、さらに薬物表面全面に付着していてもよいし、部分的に付着していてもよい。これにより薬物の分散性が改善される。すなわち、濡れ性改善剤が存在しない場合は薬物粒子が連なってしまうが、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）などのような濡れ性改善剤が存在すると、薬物粒子の連なりが分断され、分散性が改善される。

微粒の水不溶性または水難溶性薬物の薬物放出期間は、例えば約1日以上、好ましくは約2日ないし3ヶ月、より好ましくは約3日ないし3ヶ月、さらに好ましくは約1週間ないし1ヶ月である。

なお、微粒の水不溶性または水難溶性薬物の平均粒子径は光散乱法やコールターカウンターを用いて測定される。

水不溶性または水難溶性薬物は、例えば、水不溶性または水難溶性薬物微粒子として、あるいは水不溶性または水難溶性薬物微粒子を原料物質として種々の剤形に製剤化することにより、非経口剤〔非血管内への注射剤（例えば、関節内、骨近傍、筋肉内、皮下、臓器等への注射剤または埋め込み剤またはペースト剤）；血管内への注射剤又は点滴剤；鼻腔、直腸、子宮等への経粘膜剤等〕、経口剤〔例えば、錠剤、カプセル剤（例えば、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シームレスカプセル剤（森下仁丹）等）、顆粒剤、散剤等の固形製剤、懸濁剤等の液剤等。これらは徐放剤であってもよい。〕等として投与することができる。これらの製剤を投与すると、1回の投与で薬物血中濃度が持続する効果が得られる。また、種々の医療用器具、例えば人工関節、人工歯根、人工心肺、人工心臓、人工皮膚、培養皮膚、人工臓器、培養臓器、細胞医薬品、外科用接着剤〔例えばFocal Seal（Focal, Inc., USA）、ティシール（日本臓器製薬）、ボルヒール（藤沢薬品工業）、ペリプラストP（ヘキストジャパン）など〕、カルシウムを含む外科用セメント〔バイオペックス（三菱マテリアル）など〕などに結合、塗布、包埋、分散などをさせて同時に使用することができる。また、再生医療の分野で、細胞や組織や臓器の処理等に使用することができる。

微粒の水不溶性または水難溶性薬物は、懸濁剤として注射剤として用いられることが好ましい。微粒の水不溶性または水難溶性薬物は、例えば、水；植物油；中鎖脂肪酸トリグリセリド等の分散媒を用いて水性懸濁剤または油性懸濁剤とすることができる。

例えば、水不溶性または水難溶性薬物微粒子を、分散剤（例えば、ポリソルベート 80（ポリオキシソルビタンモノオレエート）、Tween 80、HCO-60、レオドール等の界面活性剤、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ヒアルロン酸等の多糖類等）、保存剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン等）および／または等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二ナトリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）等と共に水性懸濁剤とすることにより注射剤が得られる。

また、微粒の水不溶性または水難溶性薬物を、ゴマ油、コーン油等の植物油あるいはこれにレシチン等のリン脂質を混合したもの、または中鎖脂肪酸トリグリセリド（例えば、ミグリオール 812）と共に分散して油性懸濁剤とすることにより注射剤が得られる。

上記注射剤のうち、非血管内への注射剤が好ましく、とりわけ皮下や筋肉内や関節内や骨折部位への注射剤が好ましい。

微粒の水不溶性または水難溶性薬物および／または微粒の水不溶性または水難溶性薬物を原料物質として得られる種々の製剤を無菌製剤にするには、製造全工程を無菌にする方法、高圧蒸気で滅菌する方法、ガンマ線で滅菌する方法、防腐剤を添加する方法等が挙げられるが、特に限定されない。

微粒の水不溶性または水難溶性薬物および／または微粒の水不溶性または水難溶性薬物を原料物質として得られる種々の製剤は、毒性が低い。従って、使用する水不溶性または水難溶性薬物に応じて、ヒトを含む哺乳動物（例、ヒト、ウマ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、ウサギなど）の各種疾患の予防治療薬として用いることができる。

例えば、化合物（I a）、（X）またはその塩を用いた場合には、それらは、優れたアルカリフォスファターゼ誘導活性、およびコンドロモデュリン産生促進作用および/または発現増強作用を有することから、強力な骨形成促進作用、前駆骨芽細胞を含めた骨芽細胞分化誘導ならびに分化誘導促進作用、軟骨形成促進作用、前駆軟骨細胞を含めた軟骨細胞分化誘導ならびに分化誘導促進作用を、さらにはBMP作用増強作用が期待される。このような分化誘導ならびに分化誘導促進作用は、骨芽細胞および軟骨細胞分化のみならず、様々な細胞の分化誘導に作用する。また、化合物（I a）、（X）またはその塩は、神経栄養因子の作用増強活性が期待される。さらに、化合物（I a）、（X）またはその塩は、抗マトリックスメタロプロテアーゼ（抗MMP）活性が期待される。加えて、安定性、体内利用性等の臨床上有用な性質に優れている。

化合物（I a）、（X）またはその塩に強力な骨形成促進作用、前駆骨芽細胞を含めた骨芽細胞分化誘導および分化誘導促進作用、軟骨形成促進作用、前駆軟骨細胞を含めた軟骨細胞分化誘導および分化誘導促進作用、さらにはBMP作用増強作用が期待されることから、例えば骨形成促進剤、骨疾患予防治療剤、骨折予防治療剤、軟骨形成促進剤および軟骨疾患予防治療剤として、具体的には整形外科領域における単純骨折、難治性骨折、骨癒合不全、偽関節、再骨折、骨変形・変形脊椎症、骨肉腫、骨髄腫、骨形成不全、側弯症等の非代謝性骨疾患；骨欠損、骨粗鬆症、骨軟化症、くる病、線維性骨炎、腎性骨異常栄養症、骨ペーチェット病、硬直性脊髄炎等の代謝性骨疾患；または変形性関節症及びそれらの類似疾患、慢性関節リウマチなどの軟骨疾患に代表される関節疾患の予防治療薬として、多発性骨髄腫、肺癌、乳癌等の外科手術後の骨組織修復剤として、用いることができる。また、骨搔爬後の骨形成を促進するために自家骨移植、人工骨移植、と併用する事ができる歯科領域においては、歯周病の治療、歯周疾患における歯周組織欠損の修復、人工歯根の安定化、顎堤形成および口蓋裂の修復などにも応用が期待できる。

また、化合物（I a）、（X）またはその塩は神経栄養因子の作用増強活性を

有することが期待されることから、アルツハイマー型痴呆症及び一般の老人性痴呆症、運動ニューロン障害（筋萎縮性側索硬化症など）、糖尿病性の末梢神経障害など種々の神経変性に基づく疾患の治療及び予防が期待できる。

5 さらに、化合物（I a）、（X）またはその塩を含有する製剤は抗MMP活性が期待されることから、変形性関節症、慢性関節リウマチ、動脈硬化症、癌転移などのMMPの関与する疾病の治療及び予防が期待できる。

10 微粒の水不溶性または水難溶性薬物の投与量は、使用する水不溶性または水難溶性薬物の種類と含量、薬物の溶出時間、投与対象動物などにより異なるが、それぞれの薬物の有効量であればよい。

例えば、水不溶性または水難溶性薬物として化合物（I a）またはその塩を用いて水性懸濁注射剤として関節内に投与する場合、成人（体重50kg）1人あたり、1回の投与量として、水不溶性または水難溶性薬物の量として、例えば約0.1mg以上、好ましくは約0.2mg～約500mg、より好ましくは約0.5mg～約200mgが用いられる。

15 例えば、水不溶性または水難溶性薬物として化合物（I a）またはその塩を用いて水性懸濁剤注射剤として関節内に投与する場合、成人（体重50kg）1人あたりの1回の投与量は、水性媒体に分散させた微粒の水不溶性または水難溶性薬物の投与容積として、好ましくは約0.1～50mL、より好ましくは約0.2～10mL、さらに好ましくは約0.5～5mLである。

20 例えば、水不溶性または水難溶性薬物として化合物（I a）またはその塩を用いて水性懸濁剤注射剤として関節内に投与する場合、成人（体重50kg）1人あたりの1回の投与における有効成分の濃度は、水性媒体に分散させた微粒水不溶性または水難溶性薬物における該薬物の濃度として、例えば約0.1mg/mL以上、好ましくは約0.1～300mg/mL、より好ましくは約0.2～200mg/mL、さらに好ましくは約0.5～50mg/mL（例、20mg/mL等）である。

25 例えば、水不溶性または水難溶性薬物として化合物（I a）またはその塩を用いて水性懸濁剤注射剤として関節内に投与する場合、成人（体重50kg）1人

あたりの投与頻度は、例えば約1日以上に1回、好ましくは約2日ないし3ヶ月に1回、より好ましくは約3日ないし約3ヶ月に1回、さらに好ましくは約1週間ないし1ヶ月に1回の間隔である。

5 微粒の水不溶性または水難溶性薬物は、例えば、懸濁状態または乾燥状態で冷所（例えば冷蔵庫内）または室温で、凝集することなく、長期間安定に保存できる。

以下に、参考例、実施例および試験例を挙げて、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

10 参考例1

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミドの製造：

a) 4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルホニル-4-オキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル：

15 4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(5.0g)のジクロロメタン溶液(150ml)に氷冷下、*m*-クロロ過安息香酸(16.0g)を加え、24時間室温で攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。析出した結晶を濾取し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗浄後、さらに酢酸エチル-ヘキサンで洗浄し、題記化合物(5.5g, 98%)を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル-THFより再結晶し、淡黄色プリズム晶を得た。融点：199-200℃。

b) 4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキシ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル：

25 4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルホニル-4-オキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(6.0g)とフェノール(2.2g)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に水素化ナトリウム(1.0g)を加え、室温で14時間攪拌した。反応液にクエン酸水溶液を加えた後減圧下濃縮し、残留油状物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥(MgSO₄)後、溶媒を減圧下留去し粗結晶を得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶を行い題記化合物(5.0g, 80%)を無色プリ

ズム晶として得た。融点：125–127℃。

c) 5-ジエトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル：

5 三フッ化ホウ素エーテル錯体(4.54ml)のジクロロメタン(20ml)溶液を-40℃に冷却したオルトギ酸トリエチル(5.0g)に滴下した。その溶液を氷冷下15分間攪拌後、-70℃に冷却した。その溶液に4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(4.78g)のジクロロメタン(25ml)溶液、次いでジイソプロピルエチルアミン(7.44ml)を滴下した。-70℃で1時間攪拌後、反応溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥(MgSO₄)、減圧下濃縮した。得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、題記化合物(6.3g, 100%)を無色針状晶として得た融点：73–73℃。

15 d) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステルおよび4, 5-ジヒドロ-2-メチル-8-フェノキシ-2H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステル：

20 5-ジエトキシメチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソ-3-フェノキシベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(6.32g)、メチルヒドラジーン水和物(0.7g)、2N塩酸(23mL)およびエタノール(50mL)の混合溶液を3時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで希釈した。有機層を水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥(MgSO₄)、減圧下濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より題記化合物をそれぞれ無色プリズム晶として得た。4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステル(2.38g, 44%)、融点：91–93℃(再結晶溶媒：AcOEt-hexane)。4, 5-ジヒドロ-2-メチル-8-フェノキシ-2H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-1-カルボン酸 エチルエステル(0.87g, 16%)、融点：89–90℃(再結晶溶媒：AcOEt-hexane)。

25 e) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-1-カルボン酸：

4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-1-カルボン酸エチルエステル(2.03g), エタノール(50mL)および0.6N水酸化カリウム水溶液(20mL)の混合液を室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し, 2N塩酸で酸性にした後, 酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。有機層は水, 飽和食塩水で順次洗浄後, 乾燥(MgSO₄), 減圧下濃縮した。得られた粗結晶をテトラヒドロフランより再結晶し題記化合物(1.87g, 100%)を無色針状晶として得た。融点: 259-261°C

f) 4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-6-カルボキサミド:

4, 5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェノキシ-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-6-カルボン酸(0.50g), HOBt-NH₃(0.26g), WSC(0.36g)およびDMF(10ml)の溶液を室温で14時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残留油状物に水を注ぎ酢酸エチル-THFの混合液で抽出した。有機層を水, 飽和食塩水で順次洗浄後, 乾燥(MgSO₄), 減圧下濃縮した。得られた粗結晶を酢酸エチルで再結晶し, 題記化合物(0.49g, 99%)を無色プリズム晶として得た。融点: 200-202°C

参考例2

8-ベンジル-4, 5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3, 4-g]インダゾール-6-カルボキサミドの製造:

a) 3-ベンジル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル:

4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-3-メチルスルホニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル(6.0g)の無水THF溶液(300ml)に1M ベンジルマグネシウムブロミド エーテル溶液(21ml)を滴下した。その混合物を室温で2時間攪拌後, 反応溶液にクエン酸水溶液を加えた。THFを減圧下濃縮し, 残留物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後, 乾燥(MgSO₄), 減圧下濃縮した。得られた残留油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:5)で溶出する部分より, 題記化合物(1.3g, 21%)を淡黄色針状晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンより再結晶し, 無色結晶を得た。融点: 96-

97°C。

b) 3-ベンジル-5-ジエトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ

[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル:

参考例1c)と同様にして、3-ベンジル-4,5,6,7-テトラヒドロ-4-オキソベンゾ

5 [c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより題記化合物(収率:100%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (δ ppm in CDCl_3): 1.14 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$),

1.28 (3H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 2.0-2.4 (2H, m), 2.74 (1H, dt, $J=4.4, 9.8\text{Hz}$),

2.92 (1H, ddd, $J=5.6, 10.4, 18.0\text{Hz}$), 3.5-3.9 (5H, m), 4.28 (2H, q, $J=7.4\text{Hz}$),

10 4.59 (2H, s), 5.11 (1H, d, $J=3.6\text{Hz}$), 7.2-7.4 (5H, m).

c) 8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル及び8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ

[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル:

参考例1d)と同様にして、3-ベンジル-5-ジエトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒ

15 ドロ-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより、8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル(収率:79%)を淡黄色油状物として、また8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル(収率:20%)を淡黄色油状物として得た。

20 8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm in CDCl_3): 1.33 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 2.64 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.20 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.97 (3H, s), 4.30 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 4.38 (2H, s), 7.2-7.4 (5H, m), 7.44 (1H, s).

8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-2-メチル-2H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル: $^1\text{H-NMR}$ (δ ppm in CDCl_3): 1.32 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.30 (2H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.92 (3H, s), 4.27 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$), 4.62 (2H, s), 7.18 (1H, s), 7.2-7.5 (5H, m).

d) 8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸:

参考例1e)と同様にして、8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物(収率:84%)を淡黄色結晶として得た。融点:300℃以上(再結晶溶媒:THF-MeOH)。

5 e) 8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド:

参考例1f)と同様にして、8-ベンジル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸より、題記化合物(収率:94%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点:126-127℃(再結晶溶媒:AcOEt)。

10 参考例3

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミドの製造:

a) 5-ジエトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステル:

15 参考例1c)と同様にして、4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物(収率:100%)を無色針状晶として得た。融点:115-116℃

b) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル:

20 参考例1d)と同様にして、5-ジエトキシメチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-3-メチルスルファニル-4-オキソベンゾ[c]チオフェン-1-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物(収率:77%)を淡黄色プリズム晶として得た。融点:113-114℃(再結晶溶媒:AcOEt-hexane)。

25 c) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルホニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル:

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル(80g)をトリフルオロ酢酸(240ml)に溶解した。氷冷下、30%過酸化水素水(80ml)を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、析出した結晶を濾取した。酢酸エチルより再結晶

を行い、題記化合物(79g, 90%)を黄色針状晶として得た。融点：140–141°C

d) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル：

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-メチルスルホニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステル(2.0g)及びチオフェノール(0.60ml)のTHF溶液(70ml)に氷冷下、60%水素化ナトリウム(0.26g)を加え、同温度で30分、さらに室温で5時間攪拌した。反応溶液をクエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄後、乾燥(MgSO₄)した。溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(1:2)で溶出する部分より、題記化合物(0.90g, 41%)を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR(δ ppm in CDCl₃): 1.35(3H, t, J=7.4Hz), 2.65(2H, t, J=6.8Hz), 3.26(2H, t, J=6.8Hz), 4.16(3H, s), 4.32(2H, q, J=7.4Hz), 7.1–7.3(5H, m).

e) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸：

参考例1e)と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸 エチルエステルより、題記化合物(収率：92%)を無色プリズム晶として得た。融点：286–287°C。

f) 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド：

参考例1f)と同様にして、4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-フェニルスルファニル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸より、題記化合物(収率：95%)を無色プリズム晶として得た。融点：205–206°C。

参考例1に準じた方法により、参考例4ないし11の化合物を合成した。

参考例4

4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点 : 204-205°C

参考例5

5 8-(4-ベンジルオキシフェノキシ)-4,5-ジヒドロ-1-メチル-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点 : 200-201°C

参考例6

10 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-メトキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点 : 203-205°C

参考例7

15 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点 : 212-213°C

参考例8

20 4,5-ジヒドロ-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点 : 216-218°C

参考例9

25 4,5-ジヒドロ-8-(2,3-ジメチルフェノキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点 : 190-191°C

参考例10

4-[[6-(アミノカルボニル)-1-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾ

ール-8-イル]オキシ}ベンジルホスホン酸 エチルエステル

融点：92－93℃

参考例11

- 5 4- {[6-(アミノカルボニル)-2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-8-イル]オキシ}ベンジルホスホン酸 エチルエステル

融点：180－181℃

参考例12

- 10 N-エチル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミドの製造：

- 参考例4で得られるN-エチル-4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-(3,4-メチレンジオキシフェノキシ)-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボン酸(1.50g)のTHF懸濁液(50ml)にオギザリルクロリド(0.7ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド(3滴)を
15 氷冷下に加え、室温で30分攪拌後、減圧下濃縮した。残留物にTHF(50ml)を加えた溶液に、氷冷下70%エチルアミン溶液(2ml)を加え30分間攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し乾燥(MgSO₄)後、溶媒を留去した。残留油状物をカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン(3:2)から溶出する部分より、
20 題記化合物(1.36g, 84%)を無色針状晶として得た。融点：138－139℃。

参考例1に準じた方法により、参考例13の化合物を合成した。

参考例13

- 25 4,5-ジヒドロ-1-メチル-8-[4-(2-キノリニルメトキシ)フェノキシ]-1H-チエノ[3,4-g]インダゾール-6-カルボキサミド

融点：214－215℃

実施例1

250mgの参考例4で得られた化合物を3mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレク

スフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20 μ m）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50mLの0.05%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）水溶液を、ポリトロン（Kinematica、回転数、15000rpm）を用いて急速に混和し、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、遠心と上清の除去を3回繰り返し、最終的に0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム、5%マンニトール水溶液で分散し、参考例4で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。

実施例2～30

実施例1に準ずる方法で、表1に示す条件のもとで微粒の化合物を調製し、懸濁液を得る。

表 1

	有機溶媒(酢酸)			水性溶媒(蒸留水)		
	化合物	化合物量(mg)	容量(mL)	温度(°C)	CMC-Na含量(%)	容量(mL)
実施例2	参考例1	250	3	40	0.5	50
実施例3	参考例1	250	3	40	0.05	50
実施例4	参考例2	250	3	40	0.5	50
実施例5	参考例2	250	3	40	0.05	50
実施例6	参考例3	250	3	40	0.5	50
実施例7	参考例3	250	3	40	0.05	50
実施例8	参考例4	50	1	25	0.5	100
実施例9	参考例4	50	1	25	0.05	100
実施例10	参考例4	250	3	40	0.001	50
実施例11	参考例5	250	3	40	0.5	50
実施例12	参考例5	250	3	40	0.05	50
実施例13	参考例6	250	3	40	0.5	50
実施例14	参考例6	250	3	40	0.05	50
実施例15	参考例7	250	3	40	0.5	50
実施例16	参考例7	250	3	40	0.05	50
実施例17	参考例8	250	3	40	0.5	50
実施例18	参考例8	250	3	40	0.05	50
実施例19	参考例9	250	3	40	0.5	50
実施例20	参考例9	250	3	40	0.05	50
実施例21	参考例10	250	3	40	0.5	50
実施例22	参考例10	250	3	40	0.05	50
実施例23	参考例11	250	3	40	0.5	50
実施例24	参考例11	250	3	40	0.05	50
実施例25	参考例12	250	3	40	0.5	50
実施例26	参考例12	250	3	40	0.05	50
実施例27	参考例13	50	1	25	0.5	100
実施例28	参考例13	50	1	25	0.05	100
実施例29	参考例13	250	3	40	0.5	50
実施例30	参考例13	250	3	40	0.05	50

実施例31

250mgの参考例4で得られた化合物と375mgのジステアロイルフォスファチジルコリン (DSPC)を3mLの酢酸に60°Cで溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20 μ m）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した60°Cの50mLの蒸留水を、ポリトロン(Kinematica、回転数、15000rpm)を用いて急速に混和し、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を

得た。その後、遠心と上清の除去を3回繰り返し、最終的に0.01%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散し、参考例4で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。

実施例32～58

- 5 実施例31に準ずる方法で、表2に示す条件のもとで微粒の化合物を調製し、懸濁液を得る。

表 2

	化合物	有機溶媒(酢酸)				水性溶媒(蒸留水)			
		化合物量(mg)	DSPC(mg)	容量(mL)	温度(°C)	容量(mL)	温度(°C)		
実施例32	参考例11	180	20	2	60	20	60		
実施例33	参考例11	250	375	3	60	50	60		
実施例34	参考例2	180	20	2	60	20	60		
実施例35	参考例2	250	375	3	60	50	60		
実施例36	参考例3	180	20	2	60	20	60		
実施例37	参考例3	250	375	3	60	50	60		
実施例38	参考例4	180	20	2	60	20	60		
実施例39	参考例4	250	12.5	3	60	50	60		
実施例40	参考例4	250	0.25	3	60	50	60		
実施例41	参考例5	180	20	2	60	20	60		
実施例42	参考例5	250	375	3	60	50	60		
実施例43	参考例6	180	20	2	60	20	60		
実施例44	参考例6	250	375	3	60	50	60		
実施例45	参考例7	180	20	2	60	20	60		
実施例46	参考例7	250	375	3	60	50	60		
実施例47	参考例8	180	20	2	60	20	60		
実施例48	参考例8	250	375	3	60	50	60		
実施例49	参考例9	180	20	2	60	20	60		
実施例50	参考例9	250	375	3	60	50	60		
実施例51	参考例10	180	20	2	60	20	60		
実施例52	参考例10	250	375	3	60	50	60		
実施例53	参考例11	180	20	2	60	20	60		
実施例54	参考例11	250	375	3	60	50	60		
実施例55	参考例12	180	20	2	60	20	60		
実施例56	参考例12	250	375	3	60	50	60		
実施例57	参考例13	180	20	2	60	20	60		
実施例58	参考例13	250	375	3	60	50	60		

実施例59～65

実施例31に準ずる方法で、表3に示す条件のもとで、参考例4で得られた化合物の微粒子を調製し、懸濁液を得た。参考例4で得られた化合物およびジステアロイル

5 フォスファチジルコリン (DSPC) の含量を測定した。表3から明らかなように参考例4で得られた化合物とリン脂質が共存する微粒子の懸濁液が得られた。

表 3

	有機溶媒(酢酸)			水性溶媒(蒸留水)			懸濁液中含量(mg/mL)		化合物/DSPC比	
	化合物量(mg)	DSPC(mg)	容量(mL)	温度(°C)	容量(mL)	温度(°C)	化合物	DSPC	仕込比	生成比
実施例59	90	10	1	60	10	15	17.0	2.2	90/10	77/10
実施例60	90	10	1	60	10	45	17.9	1.2	90/10	150/10
実施例61	90	10	1	60	10	60	16.9	0.8	90/10	211/10
実施例62	90	10	1	45	10	45	16.0	1.8	90/10	89/10
実施例63	80	120	2	60	20	15	8.2	10.9	40/60	45/60
実施例64	80	120	2	60	20	45	16.1	8.8	40/60	110/60
実施例65	80	120	2	60	20	60	16.8	0.2	40/60	50/60

実施例 6 6

250mgの参考例13で得られた化合物と5mgのポリソルベート80を3mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20μm）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50mLの0.05%CMC-Na水溶液を、スターラ

一（回転数、500rpm）を用いて急速に混和し、さらに1時間攪拌後、参考例13で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、遠心と上清の除去を3回繰り返し、最終的に0.5%CMC-Na、0.01%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例13で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置（回転腕に懸濁液を設置し60stroke/分で30秒間180度反転往復振盪し、再分散性を評価する装置）で評価したところ、再分散性は極めて良好であった。この微粒子の経口投与、筋肉内投与、皮下投与あるいは関節内投与などを行うと、持続的な血中薬物濃度推移が得られる。

実施例67

250mgの参考例4で得られた化合物と25mgのポリソルベート80を3mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20μm）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50mLの0.05%CMC-Na水溶液を、スタティックミキサー（ノリタケカンパニー）を通して急速に混和し、スターラー（回転数、500rpm）で1時間攪拌後、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No.3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5%CMC-Na、0.01%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例4で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置で評価したところ、再分散性は良好であった。この微粒子を経口投与、筋肉内投与、皮下投与あるいは関節内投与などを行うと、持続的な血中薬物濃度推移が得られる。

実施例68

250mgの参考例4で得られた化合物と2.5mgのDSPCを3mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、

孔径0.20 μm) でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50 mLの0.05% CMC-Na水溶液を、スタティックミキサー（ノリタケカンパニー）を通して急速に混和し、スターラー（回転数、500 rpm）で1時間攪拌後、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5% CMC-Na、0.01%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例4で得られた化合物が約20 mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置で評価したところ、再分散性は非常に良好であった。

実施例69

250 mgの参考例4で得られた化合物と100 mgのプルロニックF68（BASF）を3 mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13 mm、孔径0.20 μm) でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50 mLの0.05% CMC-Na水溶液を、スタティックミキサー（ノリタケカンパニー）を通して急速に混和し、スターラー（回転数、500 rpm）で1時間攪拌後、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5% CMC-Na、0.01%プルロニックF68、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例4で得られた化合物が約20 mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置で評価したところ、再分散性は良好であった。

実施例70

250 mgの参考例4で得られた化合物と100 mgのプルロニックF127（BASF）を3 mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13 mm、孔径0.20 μm) でフィルターろ過滅菌した。

この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50mLの0.05%CMC-Na水溶液を、スタティックミキサー（ノリタケカンパニー）を通して急速に混和し、スターラー（回転数、500rpm）で1時間攪拌後、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5%CMC-Na、0.01%プルロニックF127、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例4で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置で評価したところ、再分散性は非常に良好であった。

実施例71

250mgの参考例4で得られた化合物と100mgのプルロニックF121（BASF）を3mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20μm）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50mLの0.05%CMC-Na水溶液を、スタティックミキサー（ノリタケカンパニー）を通して急速に混和し、スターラー（回転数、500rpm）で1時間攪拌後、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5%CMC-Na、0.01%プルロニックL121、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例4で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置で評価したところ、再分散性は非常に良好であった。

実施例72

250mgの参考例4で得られた化合物と25mgのポリソルベート80を3mLの酢酸に40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20μm）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の50mLの1%マンニトール水溶液を、スタティックミキ

サー（ノリタケカンパニー）を通して急速に混和し、スターラー（回転数、500rpm）で1時間攪拌後、参考例4で得られた化合物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5%CMC-Na、0.01%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散した後、オートクレーブ滅菌（121℃、20分）し、参考例4で得られた化合物が約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液を2週間室温下静置した後、分散性評価装置で評価したところ、再分散性は良好であった。

実施例73

100mgのオキシンドロンと5mgのポリソルベート80を2mLのエタノールに溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20μm）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した38mLの0.05%CMC-Na水溶液を、スターラー（回転数、1000rpm）で急速に混和し、さらに1時間攪拌後、オキシンドロンを含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5%CMC-Na、0.2%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散し、オキシンドロンが約20mg/mLの濃度となる懸濁液を得た。この懸濁液の分散性は良好であった。この微粒子の経口投与、筋肉内投与あるいは皮下投与などを行うと、持続的な血中薬物濃度推移が得られる。

実施例74

50mgの難水溶性化合物Aと20mgのオイドラギットS-100（樋口商会）を0.6mLのDMSOに40℃で溶解し、これをマイレクスフィルター（日本ミリポア、直径13mm、孔径0.20μm）でフィルターろ過滅菌した。この溶液と、同じくろ過滅菌した40℃の10mLの0.05%CMC-Na水溶液を、ポリトロン（Kinematica、回転数、20000rpm）を用いて急速に混和し、薬物を含有する微粒子を得た。その後、フィルター（桐山製作所、濾紙No. 3）濾過して薬物微粒子を回収し、最終的に0.5%CMC-Na、

0.01%ポリソルベート80、5%マンニトール水溶液で分散した。また、得られた微粒子をラットに経口投与、筋肉内投与、皮下投与あるいは関節内投与などをすると、持続的な血中薬物濃度推移が得られる。

5 試験例1~3

8週齢SD雄性ラットの膝関節内に、実施例1、31、および38と同様の方法で調製した、参考例4で得られた化合物の微粒子の懸濁液を、化合物の投与量が2mgとなるように23ゲージ注射針を通して投与した。その後の血漿中化合物濃度の時間推移を図1に示す。図から明らかなように、参考例4で得られた化合物が確実に注射投与され、

10 持続的に血液中に検出されていることが確認された。

試験例4~6

実施例67、71および72と同様の方法で調製した、参考例4で得られた化合物として約0.75mgに相当する懸濁液をマイクロシリンジを用いてガラスビンに取り、溶出試験液(1%ドデシル硫酸ナトリウム添加20mMリン酸緩衝液、pH7)15mLを添加した。これを30℃、60stroke/分で振盪しつつ、経時的に0.15mLずつサンプリングし、これをフィルター(アクロディスクLC、ゲルマンラボラトリー社、直径13mm、孔径0.22μm)ろ過後HPLCで溶出薬物量を定量した。薬物溶出率の時間推移を図2に示す。図から明らかなように、添加する濡れ性改善剤や調製方法により薬物溶出速度を変化させることができることが確認された。

15

20

産業上の利用の可能性

本発明の製造法によると、簡便で、原料となる水不溶性または難水溶性薬物の製造工程でのロスが少なく、高収率で、微粒の水不溶性または水難溶性薬物を工業的に有利に製造することができる。

25

さらに、本発明の製造法により得られる微粒の水不溶性または水難溶性薬物は、安全で、投与対象への刺激性が少なく、水不溶性または水難溶性薬物の含有率が高く、安定性に優れ、分散媒への分散性が優れ、薬物徐放効果が優れることから、優れた医薬製剤を提供することができる。

請 求 の 範 囲

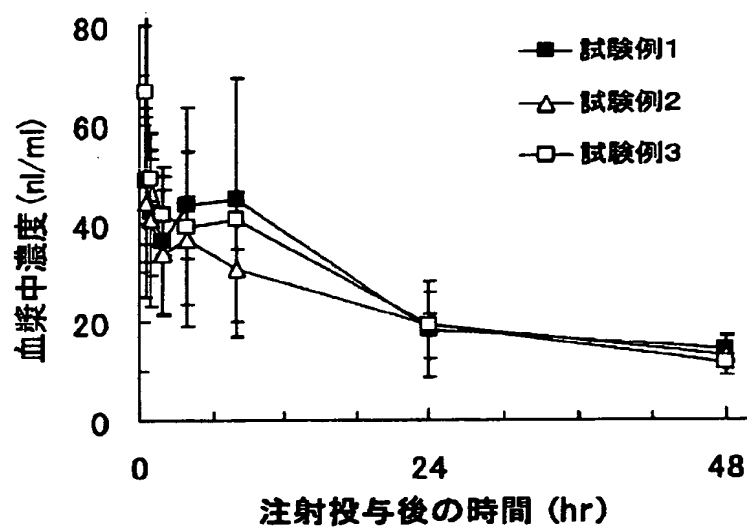
- 5 1. 水不溶性または水難溶性薬物を含有する水性溶媒混和性の有機溶媒溶液と水性溶媒とを用いて微粒の水不溶性または水難溶性薬物を製造する方法において、少なくとも一方の溶媒に濡れ性改善剤を溶解させることを特徴とする、微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造法。
- 10 2. 少なくとも一方の溶媒に濡れ性改善剤が溶解した、水不溶性または水難溶性薬物を含有する水性溶媒混和性の有機溶媒溶液と水性溶媒とを急速混合すること
- を特徴とする、請求の範囲 1 記載の微粒の水不溶性または水難溶性薬物の製造法。
3. 濡れ性改善剤が、糖または糖誘導体、リン脂質、界面活性剤、両親媒性高分子重合体、蛋白質および無機塩類から選ばれる 1 種または 2 種以上である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 15 4. 濡れ性改善剤が、糖または糖誘導体である請求の範囲 1 記載の製造法。
5. 糖または糖誘導体が溶解した水性溶媒を用いる請求の範囲 1 記載の製造法。
6. 糖または糖誘導体が、カルボキシメチルセルロースまたはその塩である請求の範囲 5 記載の製造法。
7. リン脂質が溶解した水性溶媒混和性の有機溶媒溶液を用いる請求の範囲 1 記載の製造法。
- 20 8. リン脂質が、ジステアロイルフォスファチジルコリンである請求の範囲 7 記載の製造法。
9. 濡れ性改善剤が、酸化エチレンと酸化プロピレンのブロック・コポリマーである請求の範囲 1 記載の製造法。
- 25 10. 濡れ性改善剤が、水性溶媒に対して、約 0.0001 重量%ないし約 20 重量%溶解した請求の範囲 1 記載の製造法。
11. 水不溶性または水難溶性薬物 100 重量部に対して、有機溶媒中の濡れ性改善剤を約 0.01 ないし約 1000 重量部用いる請求の範囲 1 記載の製造法。
12. 水不溶性または水難溶性薬物 100 重量部に対して、濡れ性改善剤を約 0.01 ないし約 10000 重量部用いる請求の範囲 1 記載の製造法。

- 1 3. 有機溶媒が、酢酸である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 1 4. 水性溶媒が、水である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 1 5. 水不溶性または水難溶性薬物の 20℃の水に対する溶解度が、約 0 ないし約 1 mg/mL である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 5 1 6. 薬物が、骨・軟骨・関節疾患予防・治療剤である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 1 7. 薬物が、ベンゾチオピランまたはベンゾチエピン誘導体である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 1 8. 薬物が、チエノインダゾール誘導体である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 10 1 9. 薬物が、抗アンドロゲン剤である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 2 0. 抗アンドロゲン剤が、オキシンドロン、アリルエストレノール、酢酸クロルマジノン、カブロン酸ゲストノロン、酢酸オサプロン、フルタミドまたはピカルタミドである請求の範囲 1 9 記載の製造法。
- 2 1. 水性溶媒の体積が、有機溶媒溶液の体積の約 1 ないし約 1 0 0 0 倍である請求の範囲 1 記載の製造法。
- 15 2 2. 請求の範囲 1 記載の製造法で得られた微粒の水不溶性または水難溶性薬物。
- 2 3. 請求の範囲 2 2 記載の水不溶性または水難溶性薬物を分散させてなる懸濁液。
- 2 4. 糖または糖誘導体で分散させてなる請求の範囲 2 3 記載の懸濁液。
- 20 2 5. 糖または糖誘導体が、カルボキシメチルセルロースまたはその塩である請求の範囲 2 4 記載の懸濁液。
- 2 6. 界面活性剤で分散させてなる請求の範囲 2 3 記載の懸濁液。
- 2 7. 界面活性剤がポリオキシソルビタンモノオレエートである請求の範囲 2 6 記載の懸濁液。
- 25 2 8. 平均粒子径が約 0. 1 ないし約 1 5 0 μ m である請求の範囲 2 2 記載の水不溶性または水難溶性薬物。
- 2 9. 注射用である請求の範囲 2 2 記載の水不溶性または水難溶性薬物。
- 3 0. 非血管内への注射用である請求の範囲 2 2 記載の水不溶性または水難溶性薬物。

- 3 1. 経口投与用である請求の範囲 2 3 記載の水不溶性または水難溶性薬物。
- 3 2. 薬物 1 0 0 重量部に対して約 0. 0 0 1 ないし 1 0 重量部の濡れ性改善剤が含有または／および付着した、分散性が改善された微粒の水不溶性または水難溶性薬物。
- 5 3 3. 濡れ性改善剤がカルボキシメチルセルロースまたはその塩である請求の範囲 3 2 記載の薬物。
- 3 4. 請求の範囲 3 2 記載の薬物を分散させてなる懸濁液。

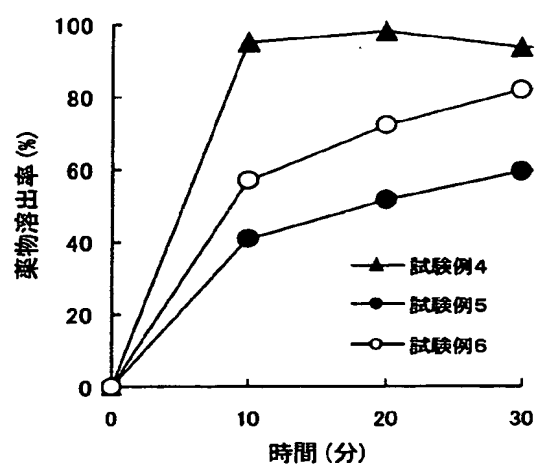
1/2

図 1



2/2

図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03049

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/14, 47/02, 47/12, 47/24, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, 31/38, 31/382, 31/4162

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/14, 47/02, 47/12, 47/24, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, 31/38, 31/382, 31/4162

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5-229941 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 07 September, 1993 (07.09.93), Particularly, abstract; Claims; Par. No. [0013]	1-3, 7-10, 14, 15, 19-23, 28-32, 34
Y	(Family: none)	4-6, 16-18, 24-27, 33
X	JP 6-183970 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 July, 1994 (05.07.94), Particularly, abstract; Claims; Par. Nos. [0018], [0021]	1-3, 9-15, 19-23, 26-32, 34
Y	(Family: none)	4-8, 16-18, 24, 25, 33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
31 May, 2002 (31.05.02)

Date of mailing of the international search report
18 June, 2002 (18.06.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03049

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 484936 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 13 May, 1992 (13.05.92), Particularly, abstract; Claims; page 6, lines 6 to 17	1-3, 9-15, 19-23, 26-32, 34
Y	& EP 484936 B1 & US 5368865 A & US 5496564 A & JP 5-155770 A & JP 2581359 B & CA 2054983 A & RU 2079304 C1 & AU 9187099 A1 & AU 653556 B2 & ZA 9108846 A & HU 60925 A2 & HU 210760 B & ES 2061149 T3 & CN 1061907 A & CN 1069195 B & IL 100011 A1	4-8, 16-18, 24, 25, 33
X	WO 96/06617 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 07 March, 1996 (07.03.96), Particularly, abstract; Claims; page 5, line 7 to page 6, line 15	1-3, 7, 8, 10-15, 19-23, 28-32, 34
Y	& JP 10-505818 A & AU 9532658 A1 & ZA 9507201 A	4-6, 9, 16-18, 24-27, 33
Y	EP 819431 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 January, 1998 (21.01.98), Particularly, abstract; Claims; page 7, lines 14 to 17	4-6, 24, 25, 33
	& US 5952338 A & JP 10-203982 A & AU 9728433 A1 & CA 2209581 A & CN 1172644 A & BR 9703874 A	
Y	JP 10-152438 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 June, 1998 (09.06.98), Particularly, abstract; Claims; Par. No. [0037] (Family: none)	4-6, 24, 25, 33
Y	WO 99/37288 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 July, 1999 (29.07.99), Particularly, abstract; Claims; page 16, line 34 to page 17, line 19	9
	& EP 1049458 A1 & JP 11-279054 A & CA 2317039 A & AU 9919825 A1 & NO 2000003527 A	
Y	WO 97/35563 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 October, 1997 (02.10.97), Particularly, abstract; Claims; page 10, line 21 to page 11, line 12	9
	& WO 97/35563 A3 & EP 889722 A2 & US 6190702 B1 & US 2001/006678 A1 & JP 9-315997 A & CA 2241322 A & AU 9720432 A1	
Y	JP 10-167988 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 23 June, 1998 (23.06.98), Particularly, abstract; Claims; Par. No. [0009] (Family: none)	9


INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03049

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/15263 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 April 1998 (16.04.98), Particularly, abstract; Claims & EP 930874 A2 & JP 10-167968 A2 & AU 9745710 A1	16,17
Y	WO 98/09958 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 16 April, 1998 (16.04.98), Particularly, abstract; Claims & EP 931074 A & US 6066658 A & US 6242471 A & JP 10-130271 A & AU 9741353 A1	16,18
Y	WO 99/64425 A1 (Neurogen Corp.), 16 December, 1999 (16.12.99), Particularly; abstract; Claims & AU 9943374 A	18
A	EP 781548 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 02 July, 1997 (02.07.97), & EP 781548 A3 & EP 781548 B1 & US 6190700 B1 & JP 9-221417 A & CA 2192773 A	1-32
P,A	WO 01/97784 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 27 December, 2001 (27.12.01), & JP 2002-80400 A	16,18
P,A	WO 01/89521 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 29 November, 2001 (29.11.01), & JP 2002-47184 A	16,18
P,A	WO 01/74823 A2 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 11 October, 2001 (11.10.01), & WO 01/74823 A3	16,18

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl ¹ A61K9/14, 47/02, 47/12, 47/24, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, 31/38, 31/382, 31/4162			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl ¹ A61K9/14, 47/02, 47/12, 47/24, 47/34, 47/36, 47/38, 47/42, 31/38, 31/382, 31/4162			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAPLUS(STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	JP 5-229941 A(武田薬品工業株式会社)1993.09.07 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0013】 (ファミリーなし)	1-3, 7-10, 14, 15, 19-23, 28- 32, 34	
Y		4-6, 16-18, 24-27, 33	
X	JP 6-183970 A(藤沢薬品工業株式会社)1994.07.05 特に、【要約】、【特許請求の範囲】 【0018】、【0021】 (ファミリーなし)	1-3, 9-15, 19- 23, 26-32, 34	
Y		4-8, 16-18, 24, 25, 33	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 31.05.02		国際調査報告の発送日 18.06.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 滝下 浩一 	
		4C	9284
電話番号 03-3581-1101 内線 3452			

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 484936 A1(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO, LTD.) 1992.05.13	1-3, 9-15, 19- 23, 26-32, 34
Y	特に、Abstract, Claims, 第6 ^{ページ} -ジ 第6-17行 & EP 484936 B1 & US 5368865 A & US 5496564 A & JP 5-155770 A & JP 2581359 B & CA 2054983 A & RU 2079304 C1 & AU 9187099 A1 & AU 653556 B2 & ZA 9108846 A & HU 60925 A2 & HU 210760 B & ES 2061149 T3 & CN 1061907 A & CN 1069195 B & IL 100011 A1	4-8, 16-18, 24, 25, 33
X	WO 96/06617 A1(FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 1996.03.07	1-3, 7, 8, 10- 15, 19-23, 28- 32, 34
Y	特に、Abstract, Claims, 第5 ^{ページ} -ジ 第7行-第6 ^{ページ} -ジ 第15行 & JP 10-505818 A & AU 9532658 A1 & ZA 9507201 A	4-6, 9, 16-18, 24-27, 33
Y	EP 819431 A1(Takeda Chemical Industries, Ltd.) 1998.01.21 特に、Abstract, Claims, 第7 ^{ページ} -ジ 第14-17行 & US 5952338 A & JP 10-203982 A & AU 9728433 A1 & CA 2209581 A & CN 1172644 A & BR 9703874 A	4-6, 24, 25, 33
Y	JP 10-152438 A(武田薬品工業株式会社) 1998.06.09 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0037】 (ファミリーなし)	4-6, 24, 25, 33
Y	WO 99/37288 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1999.07.29 特に、Abstract, Claims, 第16 ^{ページ} -ジ 第34行-第17 ^{ページ} -ジ 第19行 & EP 1049458 A1 & JP 11-279054 A & CA 2317039 A & AU 9919825 A1 & NO 2000003527 A	9
Y	WO 97/35563 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1997.10.02 特に、Abstract, Claims, 第10 ^{ページ} -ジ 第21行-第11 ^{ページ} -ジ 第12行 & WO 97/35563 A3 & EP 889722 A2 & US 6190702 B1 & US 2001/006678 A1 & JP 9-315997 A & CA 2241322 A & AU 9720432 A1	9

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 10-167988 A(武田薬品工業株式会社)1998.06.23 特に、【要約】、【特許請求の範囲】、【0009】 (ファミリーなし)	9
Y	WO 98/15263 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998.04.16 特に、Abstract, Claims & EP 930874 A2 & JP 10-167968 A2 & AU 9745710 A1	16, 17
Y	WO 98/09958 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1998.04.16 特に、Abstract, Claims & EP 931074 A & US 6066658 A & US 6242471 A & JP 10-130271 A & AU 9741353 A1	16, 18
Y	WO 99/64425 A1(NEUROGEN CORPORATION)1999.12.16 特に、Abstract, Claims & AU 9943374 A	18
A	EP 781548 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 1997.07.02 & EP 781548 A3 & EP 781548 B1 & US 6190700 B1 & JP 9-221417 A & CA 2192773 A	1-32
P A	WO 01/97784 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001.12.27 & JP 2002-80400 A	16, 18
P A	WO 01/89521 A1(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001.11.29 & JP 2002-47184 A	16, 18
P A	WO 01/74823 A2(TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001.10.11 & WO 01/74823 A3	16, 18